

Aus der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik des
Dr. von Haunerschen Kinderspitals der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dietrich von Schweinitz

**Neurogene Blasenstörungen unter besonderer
Berücksichtigung bei Patienten mit Myelomeningocele**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dunja-Desirée Föhlinger
aus München

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans-Georg Dietz

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Christian Gratzke

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Martina Heinrich

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 04.07.2013

Allen, die an mich geglaubt haben

Inhaltsverzeichnis	Seite
I. Einleitung	9
1.1 Definition und Ursachen neurogener Blasenfunktionsstörungen	9
1.2 Anatomie und Physiologie des unteren Harntrakts	9
1.2.1 Anatomie	9
1.2.2 Steuerung und Innervation	10
1.2.3 Physiologie	12
1.2.4 Entwicklung der gesunden Blase	13
1.3 Pathophysiologie	14
1.3.1 Störungsmuster der neurogenen Blase	14
1.3.2 Risiken und Komplikationen für den oberen Harntrakt	17
1.4 Klassifikationen neurogener Blasenfunktionsstörungen	17
1.4.1 Neurourologische Klassifikation	17
1.4.2 Urodynamische Klassifikationen	18
1.4.3 Funktionelle Klassifikationen	19
1.4.3.1 Klassifikation nach der International Continence Society	19
1.4.3.2 Klassifikation nach Madersbacher	19
1.5 Diagnostik	20
1.5.1 Basisdiagnostik	20
1.5.2 Sonographie der Nieren und Harnblase	21
1.5.3 Radiologische Diagnostik	21
1.5.4 Urodynamik (Cystomanometrie)	22
1.5.5 Nierenfunktionsszyntigraphie	24
1.5.6 Hostility Score	24
1.6 Therapie	25
1.6.1 Management Hochdrucksystem	25
1.6.2 Management Niederdrucksystem	27

1.7	Neuralrohrdefekte	29
1.7.1	Epidemiologie	29
1.7.2	Pathogenese und Ursachen	29
1.7.3	Einteilung der Neuralrohrdefekte	30
1.7.3.1	Allgemeines	30
1.7.3.2	Spina bifida aperta	30
1.7.3.3	Spina bifida occulta	31
1.7.3.4	Tethered Cord	32
1.8	Zielstellung	34
II.	Patienten und Methoden	35
2.1	Patienten	35
2.2	Methoden	35
2.2.1	Untersuchungen	35
2.2.2	Datenerhebung	39
2.2.2.1	Erstellung und Aufbau des Studienprotokolls	39
2.2.2.2	Auswertung des Studienprotokolls	43
2.2.3	Fragebogen für das Telefoninterview	43
III.	Ergebnisse	45
3.1	Gesamtkollektiv	45
3.1.1	Zusammensetzung des Gesamtkollektivs	45
3.1.2	Urologische Begleitdiagnosen und assoziierte Fehlbildungen	46
3.1.3	Operationen am Harntrakt	47
3.1.4	Urodynamik	48
3.1.5	Klinische Klassifikation der Blasentypen	49
3.1.6	Risikofaktoren für den oberen Harntrakt	50
3.2	Langzeitergebnisse der Patienten mit Myelomeningocele	51
3.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	51
3.2.2	Diagnosen, Begleitdiagnosen und assoziierte Fehlbildungen	52
3.2.3	Vergleich der urodynamischen Ergebnisse	54

3.2.3.1 Compliance, Kapazität, Leak Point Pressure	54
3.2.3.2 Sensibilität und Miktion	61
3.2.3.3 Klinische Klassifikation der Blasentypen	62
3.2.3.4 Modifizierter Hostility Score	63
3.2.4 Therapeutische Maßnahmen	64
3.2.5 Ergebnisse der telefonischen Befragung	65
3.2.5.1 Anzahl und Altersverteilung	65
3.2.5.2 Kontinenz und konservative Therapie	65
3.2.5.3 Vergleich der Komplikationen	65
IV. Diskussion	67
4.1 Ursachen neurogener Blasenfunktionsstörungen im Kindesalter	67
4.2 Assoziierte Fehlbildungen	68
4.3 Urologische Begleitdiagnosen	69
4.3.1 Harnwegsinfektionen	69
4.3.2 Vesicoureterorenenaler Reflux	69
4.3.3 Nierenfunktionsminderung	71
4.4 Therapeutische Maßnahmen und Kontinenzergebnisse	72
4.5 Verteilung der Blasenstörungstypen aller Patienten mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen	74
4.6 Langzeitvergleich der urodynamischen Ergebnisse der Patientengruppe mit einer Myelomeningocele	76
4.6.1 Veränderungen der Blasenfunktion	76
4.6.2 Miktionsverhalten	77
4.6.3 Blasenfunktionsparameter als Einflussgröße auf den oberen Harntrakt	78
4.6.3.1 Kapazität, Compliance, Detrusorhyperaktivität	78
4.6.3.2 Leak-Point-Pressure	80
4.6.4 Hostility Score als Risikoabschätzung für den oberen Harntrakt	81
4.7 Langzeitverlauf (Telefonat Januar 2010) der Patienten mit einer Myelomeningocele	84

V.	Zusammenfassung	86
VI.	Literaturverzeichnis	89
VII.	Abkürzungsverzeichnis	96
VIII.	Abbildungsverzeichnis	98
IX.	Tabellenverzeichnis	100
X.	Danksagung	102
XI.	Lebenslauf	103

I. Einleitung

1.1 Definition und Ursachen neurogener Blasenfunktionsstörungen

Als neurogene Blasenfunktionsstörungen (NBFS) werden alle Dysfunktionen des unteren Harntrakts bezeichnet, die in Folge angeborener oder erworbener neurologischer Erkrankungen des zentralen, spinalen und peripheren Nervensystems auftreten [52]. Zu den angeborenen Erkrankungen zählen alle Formen dysraphischer Störungen mit Spaltbildungen, die Sakralagenesie oder das Tethered-Cord-Syndrom (TC). Erworbene Ursachen können entzündliche Erkrankungen (Myelitis transversalis, Masernenzephalitis), raumfordernde Prozesse (z.B. Spinalkanaltumore), iatrogene Schäden (postoperativ) oder Rückenmarkstraumata nach Unfällen sein [32].

95% aller Kinder mit einer Myelomeningocele (MMC) weisen NBFS auf, sie stellt somit die häufigste kongenitale Ursache für eine NBFS im Kindesalter dar [32, 60].

1.2 Anatomie und Physiologie des unteren Harntrakts

Zum Verständnis der komplexen Dreifachinnervation des unteren Harntrakts werden im Folgenden dessen Aufbau, Innervation und Funktion dargestellt.

1.2.1 Anatomie

Die Harnblase besteht aus dem glatten Musculus detrusor vesicae (Detrusor), durch dessen dreischichtiges Muskelfasergeflecht -eine innere und äußere Longitudinalschicht sowie eine zirkulär angeordnete Mittelschicht- die Funktionen als Urinreservoir und Entleerungsorgan gewährleistet werden [73].

Im Bereich des Blasengrundes verjüngt sich der Detrusor und bildet dort das ebenfalls glattmuskuläre aber einschichtige Trigonum vesicae, mit Sitz der Uretermündungsstellen sowie dem Übergang zur Urethra. Die Detrusormuskulatur setzt sich in der angrenzenden Harnröhre fort und bildet dort den inneren Schließmuskel (M. sphincter urethrae internus). Das Zusammenspiel zwischen Detrusor und M. sphincter int. ist für die Kontinenz unerlässlich [29].

Distal des Sphincter int. liegt der quergestreifte M. sphincter urethrae externus (Sphinkter ext.). Dieser Muskel ermöglicht die willkürliche Kontrolle der Miktion;

bei intaktem Sphincter int. ist der externe Schließmuskel nicht essentiell für die Kontinenz [28].

1.2.2 Steuerung und Innervation

Der untere Harntrakt wird sowohl über das zentrale als auch über das periphere Nervensystem gesteuert. Erst das enge Zusammenspiel von Regelkreisen zwischen kortikalen, subkortikalen, spinalen und peripheren Nervenverbindungen ermöglichen eine einwandfreie Harnblasenfunktion [52].

Zentrale Steuerung:

Das im Hirnstamm gelegene pontine Miktionszentrum (PMZ) ist die zentrale Umschaltstelle für eingehende Afferenzen und abgehende Efferenzen. Es steht in direkter Verbindung mit dem Thalamus und kortikalen Zentren. Kommt es zu einer Aktivierung des PMZ, ziehen motorische Efferenzen zum sakralen Miktionszentrum (S2-S4), um den kortikal kontrollierten Befehl der Detrusorkontraktion mit gleichzeitiger Sphinkterrelaxation umzusetzen, und an die Rezeptoren in der Blasenwand weiterzuleiten (Miktionsreflex).

Aus den intramuskulären und mukösen Rezeptoren der Blasenwand erreichen afferente exterozeptive (Schmerz, Temperatur, Berührung) und propriozeptive (Dehnungs-, Kontraktionszustand) Reize über die Hinterstränge des Rückenmarks das PMZ.

Von dort gelangen Informationen über Blasenfüllungszustand und Harndrang an den Thalamus (Harnspeicherung) (Abb.1.1).

Ist dieses komplexe Kontroll- und Steuerungssystem -wie es bei neuropathischen Blasen der Fall ist- gestört, kommt es unweigerlich zu einer Blasenfunktionsstörung mit daraus resultierender Inkontinenz [117].

Periphere Innervation:

Die periphere Innervation erfolgt sowohl über das somatische als auch autonome Nervensystem (NS) mit Sympathikus und Parasympathikus.

Somatisches NS

Aus den sakralen Rückenmarkssegmenten S2-S4 werden über den N. pudendus die Beckenbodenmuskulatur und der quergestreifte Harnröhrensphinkter innerviert (Abb.1.1) [14].

Sympathisches NS

Über den N. hypogastricus, welcher dem thorakolumbalen Rückenmark (Th₁₂ – L₂) entspringt, gelangen sympathische Nervenfasern an die Blasenwand und Blasenhalregion.

Die in der Blasenwand liegenden β -adrenergen Rezeptoren hemmen die Detrusoraktivität. Die Tonisierung des Blasenhalsses und des inneren Sphinkters erfolgt über α -adrenerge Zellen. Somit trägt die sympathische Innervation wesentlich zur Kontinenzhaltung bei (Abb.1.1) [14].

Parasympathisches NS

Präganglionäre Impulse werden aus dem sakralen Miktionszentrum (S₂ – S₄) über den N. pelvici in die Blasenwand weitergeleitet und dort auf postganglionäre cholinerge Neurone umgeschaltet. Dadurch werden die, für die Miktion entscheidenden Funktionen des Detrusortonus und der Detrusorkontraktion kontrolliert (Abb.1.1) [14].

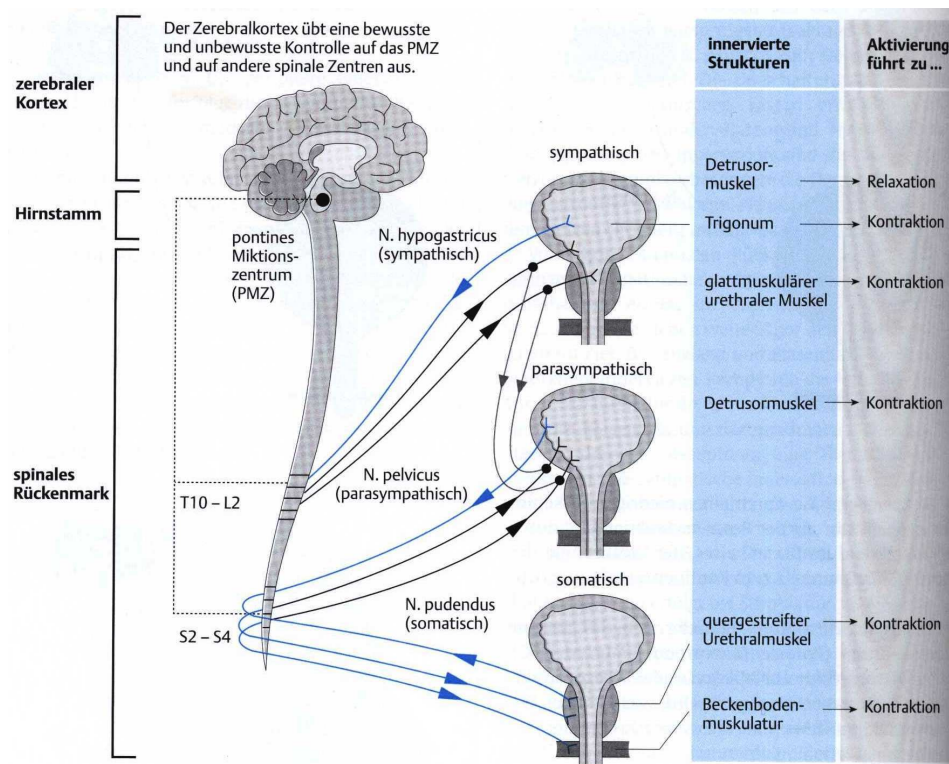


Abb.1.1: Zentrale und periphere Innervation des unteren Harntrakts [98].

1.2.3 Physiologie

Die Blasenfunktion unterteilt sich in zwei Funktionszustände:

Die Speicherung des permanent von den Nieren produzierten Urins sowie dessen Entleerung. Um diese Aufgaben zu erfüllen, ist eine Koordination von Detrusor und Sphinkter erforderlich.

Harnspeicherung

Die Kapazität der Harnblase ist individuell und altersentsprechend verschieden und schwankt beim Erwachsenen zwischen 250-600ml. Der intravesikale Ruhedruck liegt bei 5-15cmH₂O. Dieser ändert sich bis zur Kapazitätsgrenze nur unwesentlich, da er durch das Dehnungsverhalten des Detrusors kompensiert wird. Ab >60% des altersentsprechenden Füllungsvolumens tritt ein zunehmend stärker werdender Harndrang auf. Durch die willkürliche Hemmung des Miktionsreflexes über das zentrale Miktionszentrum bleiben Detrusorkontraktionen aus. Während der gesamten Speicher- und Füllungsphase steigt die Muskelaktivität des Urethrasphinkters kontinuierlich an und der Blasenauslass bleibt verschlossen [14].

Harnentleerung

Die Miktion ist ein aktiver, willkürlicher Prozess, der sowohl zentral als auch peripher koordiniert wird. Der, während der Füllungsphase dominierende sympathische Einfluss, wird nach Initialisierung des Miktionsreflexes durch eine parasympathische Steuerung und somit Kontraktionen des Detrusors ersetzt. Zeitgleich relaxiert der Sphinkter ext. reflektorisch. Übersteigt der intravesikale den intraurethralen Druck, beginnt die Entleerung der Harnblase. Der Harnfluss erreicht sodann Werte von etwa 20-30 ml/s. [56].

1.2.4 Die Entwicklung der normalen Blasenfunktion

Die zum Zeitpunkt der Geburt bestehenden neuronalen Verbindungen zwischen Miktionszentrum und Stammhirn sind erst nach 4-5 Lebensjahren vollständig ausgereift. Im Neugeborenen- und Säuglingsalter unterliegt die Miktion keinem aktiven Prozess sondern tritt spontan, unbewusst und etwa 20 Mal pro Tag auf. Stimulationen für eine Miktion sind beispielhaft Trinken oder Wickeln. Bei zunehmender Füllung der Blase, erfolgt über einen Reflexbogen auf Höhe des lumbosakralen Rückenmarks ein ungehemmter Reflex mit anschließenden autonomen Detrusorkontraktionen sowie einer Niederdruckmiktion.

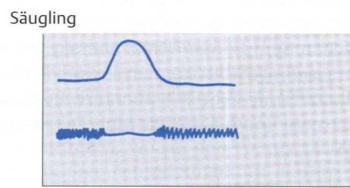
Während des 1.-3. Lebensjahres kommt es zur Ausreifung kortikaler inhibitorischer Bahnen und das Kind erlangt das Bewusstsein über den Harndrang. Die Blasenkapazität steigt zunehmend an und die Miktionsfrequenz sinkt ab.

Im 4.-5. Lebensjahr erreicht das Kind die vollständige Kontrolle über die initiale Autonomie der Harnblase, spürt die Blasenfüllung und kann Detrusorkontraktionen auslösen oder unterdrücken.

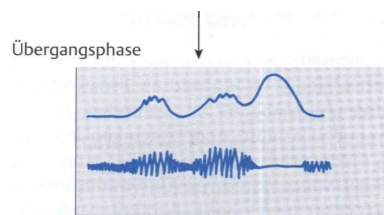
Zusätzlich entwickelt sich eine zirkadiane, ADH- vermittelte Diuresekontrolle. Transitorisch kann eine Detrusorhyperaktivität mit fehlender Suppression des Entleerungsreflexes entstehen, wobei passager die Kontinenz durch eine Erhöhung des Tonus des externen Sphinkters erfolgt. Durch Erreichen einer altersentsprechenden Blasenkapazität und Miktionsfrequenz wird das Kind kontinent. (Abb.1.2) [32, 67, 101].

Abb. 1.2-Kurven (a-c): Schematische Darstellung der Miktionsreifung anhand eines Uroflow mit EMG.

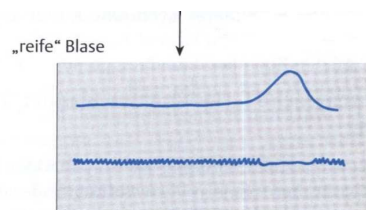
Die obere Abbildung zeigt jeweils die Detrusordruckkurve, die untere Abbildung stellt das Beckenboden-EMG dar [101].



Kurve a) Beim Säugling und beim Kleinkind besteht eine physiologische Detrusorüberaktivität. Während der Miktions kommt es zur Relaxation des externen Sphinkters.



Kurve b) In der sog. Übergangsphase, bei zwar vorhandenem Harndrang aber noch nicht möglicher Detrusorsteuerung, wird drohender Harndrang durch Kneifen des Beckenbodens verhindert.



Kurve c) Reife Miktions ohne Detrusorüberaktivität, mit möglicher Willkürsteuerung und Synergismus zwischen Detrusor und Sphinkter.

1.3 Pathophysiologie

1.3.1 Störungsmuster der neurogenen Harnblase

Pathophysiologisch lassen sich NBFS in Störungen der Speicher- und Entleerungsphase einteilen. Ausmaß und Lokalisation des Innervationsschadens sind ausschlaggebend für den Typ der NBFS.

Die Störung kann zentral oder peripher, komplett oder inkomplett sein. Entscheidend ist, dass alle nervalen Schädigungen unterhalb des sakralen Miktionszentrums, sogenannte „lower motor neuron lesion“, zu einer schlaffen Lähmung führen (hypoaktiver Detrusor (D-) und/oder Sphinkter (U-)), hingegen Läsionen oberhalb S₂-S₄

sogenannte „upper motor neuron lesion“ in einer spastischen Lähmung resultieren (hyperaktiver Detrusor (D+) und/oder Sphinkter (U+)).

Trotz etlicher Mischformen entstehen im Wesentlichen 4 Störungsmuster deren Kardinalsymptom die Harninkontinenz darstellt [49].

Tabelle 1.1 zeigt die verschiedenen Blasenstörungsmuster mit den daraus entstehenden Inkontinenzformen sowie deren Risiken für den oberen Harntrakt.

Typ	Störung der Blasenentleerung	Inkontinenztyp	Risiko für die Verschlechterung der Nierenfunktion
D- U-	+/-	Stressinkontinenz	0
D- U+	+++	Überlaufinkontinenz	++
D+ U-	+/-	Reflexinkontinenz, Stressinkontinenz	++
D+ U+ (DSD)	+++	Reflexinkontinenz, Überlaufinkontinenz	+++

Tab.1.1: Ausmaß der Blasenentleerungsstörung in Bezug auf die verschiedenen Blasenstörungsmuster mit daraus entstehendem Inkontinenztyp und Risiko für die Nierenfunktion ohne Therapie [106].

Harnspeicherstörungen

a) Detrusorhyperaktivität

Bei suprasakralen Rückenmarksläsionen kommt es aufgrund des Defizits der zentralnervösen Hemmung auf den Miktionsreflex, zur Ausbildung segmentaler, spinaler Reflexbögen. Die Folge sind unwillkürliche Detrusorkontraktionen mit einer gleichzeitig ungenügenden Relaxierung während der Miktion. Daraus resultieren hohe Füllungsdrücke und eine herabgesetzte Blasenkapazität. Die fehlende Sensibilität für die Blasenfüllung und Miktion führt letztlich zu einer unvollständigen Blasenentleerung [60].

b) Sphinkterinsuffizienz

Durch ein Defizit an α -adrenergen Rezeptoren kommt es bei Patienten mit NBFS zu einer ungenügenden Stimulation des sympathischen Nervensystems. Daraus resultiert eine hypotone Harnröhre bzw. Hyporeaktivität der urethralen Sphinktermuskulatur. Der inkomplette Verschlussmechanismus bedingt die Inkontinenz.

Harnentleerungsstörungen

c) Detrusorhypokontraktilität

Bei einer Detrusorhypokontraktilität/ -akontraktilität ist die Speicherphase durch eine gute Blasenkapazität (hohe Compliance) und niedrigen Füllungsdrücken gekennzeichnet. Während der Miktions erfolgt aufgrund fehlender oder ungenügender Kontraktionen nur eine unvollständige bis gar keine Blasenentleerung. Daraus resultieren Restharnbildung und Harninkontinenz. Harnspeicherung ist möglich, jedoch wird die Entleerung durch eine verminderte Kontraktilität des Detrusors und eines eventuell erhöhten Sphinktertonus erschwert.

d) Sphinkterhyperaktivität

Ein hyperaktiver Sphinkter kann mechanische oder funktionelle Ursachen haben. Anatomische Abnormalitäten (Urethrastriktor) führen zu einer mechanischen Obstruktion des Sphinkters.

Funktionelle subvesikale Obstruktionen entstehen im Rahmen einer neuromuskulären Störung. Durch den Rückenmarksdefekt ergibt sich eine Entkoppelung des sakralen vom pontinen Miktionszentrum. Dadurch kommt es während der Miktions zu unwillkürlichen, spastischen Kontraktionen des Detrusors -bei gleichzeitigem Fehlen der Sphinkterrelaxation- woraus sich eine gestörte Entleerungsphase ergibt (Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie). Die Harnretention, bei simultan hyperreflexiver Blase, stellt für den oberen Harntrakt die größte Gefahr dar.

50% der Patienten mit einer MMC weisen diese Form der Entleerungsstörung auf [49, 116].

1.3.2 Risiken und Komplikationen für den oberen Harntrakt

NBFS und die damit verbundene Inkontinenz vermindern nicht nur deutlich die Lebensqualität sondern führen unbehandelt zu lebensbedrohlichen Funktionsstörungen des oberen Harntrakts [97]. Die Hauptkomplikationen NBFS ergeben sich aus dem erhöhten intravesikalen Druck [108]. Steigt dieser auf über 40cmH₂O kann dadurch ein vesikoureterorener Reflux entstehen [71]. Durch Übertragung dieses erhöhten Druckes auf die Ureteren und Nieren kann sich eine Hydronephrose entwickeln, welche langfristig zu einer Degeneration der Tubuli und damit verbundener Niereninsuffizienz führen kann [72].

Funktionelle Obstruktionen sowie eine DSD begünstigen die Restharnbildung. Dadurch häufen sich bakterielle Blasenentzündungen, die zu den häufigsten Komplikationen zählen. In seltenen Fällen kann es auch zur Bildung von Blasensteinen kommen [46]. Im Falle einer Keimassension können Pyelonephritiden mit progredienten Nierenparenchymschäden entstehen. Die ohnehin schlechtere Nierenfunktion wird dadurch zusätzlich eingeschränkt. Urosepsis bis hin zu einem letalen Ausgang können daraus resultieren [44-46].

1.4 Klassifikationen neurogener Blasenfunktionsstörungen

Aufgrund der komplexen Dreifachinnervation des unteren Harntrakts ist es bis heute nur im Falle einer kompletten Querschnittslähmung möglich klassische Läsionsmuster nachzuweisen. Daher existieren zahlreiche Einteilungen neurogener Blasenfunktionsstörungen, die individuell an jeden Patienten angepasst werden müssen. Im Folgenden sollen die wichtigsten erläutert werden.

1.4.1 Neurourologische Klassifikation

Die Referenzklassifikation für NBFS stammt von Bors und Comarr [13]. Sie beschrieben Patienten nach traumatischer Querschnittslähmung anhand ihres neurologischen Status und erhielten 15 unterschiedliche Typen von Funktionsstörungen. Als Grundlage dieser Klassifikation diente ihnen die Lokalisation der neurologischen Schädigung (infranuklear/supranuklear). Quantitative, wie qualitative Kriterien wurden ebenfalls berücksichtigt [52, 109]. Die Komplexität dieser Einteilung erschwert allerdings die klinische Anwendung (Abb.1.3).

Autoren wie Gibbon [39] oder Hald und Bradley [5] minimierten die Vielzahl der Kategorien der o.g. Klassifikation auf Lokalisation und Qualifikation der Läsion, wodurch sich die Einteilung wesentlich vereinfachte.

Läsion des sensorischen Neurons	Inkomplett
	Balanciert
	Komplett
	Unbalanciert
Läsion des motorischen Neurons	Balanciert
	Unbalanciert
Läsion des sensomotorischen Neurons: °Oberes motorisches Neuron °Unteres motorisches Neuron	Komplett
	Inkomplett
	Balanciert
	Unbalanciert
Gemischte Läsion	

Abb 1.3: Neurologische Klassifikation nach Bors und Comarr (1971) [47].

1.4.2 Urodynamische Klassifikationen

Durch Einbeziehung urodynamischer Befunde wurde die Präzision rein neurourologischer Klassifikationssysteme erhöht. Lapides [49] unterschied fünf Formen von NBFS. Darin wurden erstmals Symptome sowie urodynamische und diagnostische Befunde miteinbezogen.

Krane und Sikory [49] beschrieben mit ihrer Klassifikation ausschließlich die Detrusor- und Sphinkterfunktionsstörung (Hyperreflexie/Areflexie) [52].

1.4.3 Funktionelle Klassifikationen

1.4.3.1 Klassifikation nach der International Continence Society (ICS)

Für den klinischen Alltag hat sich das funktionell orientierte Klassifikationssystem der ICS, welches nach pathophysiologischen Kriterien unterscheidet, bewährt. Dabei werden Motorik und Sensibilität getrennt von Detrusor und Urethra, nach Normal-, Über- und Unterfunktion betrachtet (Abb.1.4.) [4].

Speicherstörung	Entleerungsstörung
Detrusorfunktion	
Detrusorhyperaktivität <ul style="list-style-type: none"> Neurogen Nichtneurogen (idiopathisch) Compliance erniedrigt 	Detrusorhypokontraktilität/akontraktiler Detrusor <ul style="list-style-type: none"> Myogen Neurogen Psychogen
Harnröhrenfunktion	
<ul style="list-style-type: none"> Insuffizienter Harnröhrenverschlussmechanismus Hypotone Urethra Hyporeaktivität der Sphinktermuskulatur Unwillkürliche Harnröhrenrelaxierung 	Blasenauslassobstruktion <ul style="list-style-type: none"> Mechanisch Funktionell
Sensitivität	
Hypersensitive Blase	Hyposensitive/asensitive Blase

Abb.1.4: ICS- modifizierte pathophysiologische Klassifikation von Blasen- und Sphinkterfunktionsstörungen nach Thüroff (2002) [52].

1.4.3.2 Klassifikation nach Madersbacher

Die funktionelle Einteilung nach Madersbacher [68] differenziert die Pathologie der Sphinkter- und Detrusoraktivität. Hieraus ergeben sich vier verschiedene Blasenstörungstypen, aus welchen sich individuelle Therapiekonzepte entwickeln lassen (Abb.1.5 und Tab.1.2) [49, 101, 108].

Typ	Primärstrategie	Sekundärstrategie
Typ 1: D-U-	Blasenentleerung ↑	Auslasswiderstand↑
Typ 2: D-U+	Blasenentleerung ↑	
Typ 3: D+U-	Blasendruck↓	Auslasswiderstand↑ Blasenkazität ↑ Compliance ↑
Typ 4: D+U+	Blasenentleerung ↑ Blasendruck↓	Blasenkazität↑ Compliance↑

Tab.1.2: Typen der Detrusor- und Sphinkterdysfunktion sowie primäre- bzw. sekundäre Therapieziele [106].

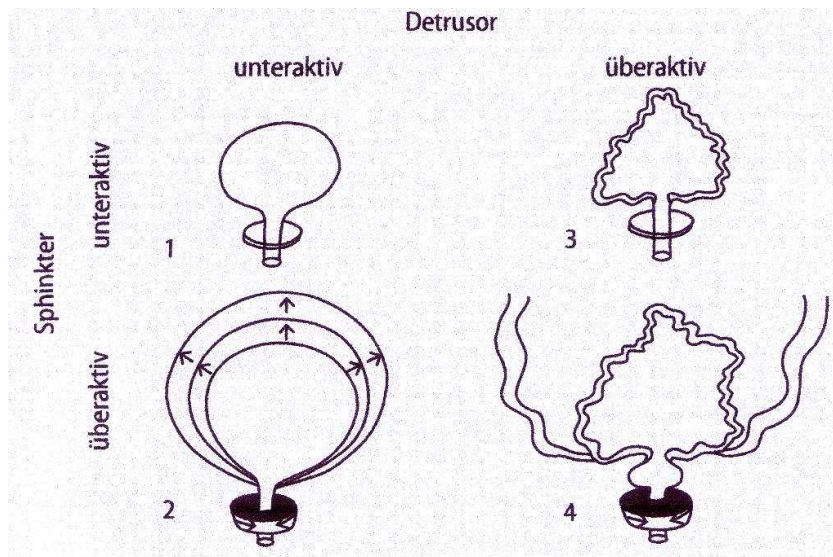


Abb.1.5: a) **Bild 1:** Kombination aus schlaffer Paresen des Detrusors und des Beckenbodens. b) **Bild 2:** Schlaffe Detrusorparese und hyperaktiver Beckenboden. c) **Bild 3:** Kombination aus hyperreflexivem Detrusor und schlaffem Beckenboden. d) **Bild 4:** Kombination aus hyperreflexivem Detrusor und hyperreflexivem Beckenboden [106].

1.5 Diagnostik

Eine ausführliche Beschreibung von Morphologie und Funktion des oberen und unteren Harntrakts ist das Ziel der Diagnostik [117].

1.5.1 Basisdiagnostik

Die Basisdiagnostik sollte bei jeder urologischen Vorstellung erfolgen. Sie beinhaltet:

- Urologische Anamnese (Miktions- und Stuhlverhalten, Miktions- und Trinkprotokoll, CIC (= clean intermittent catheterisation = hygienischer intermittierender Einmalkatheterismus), Harnwegsinfektionen (HWI), Medikation, Veränderung der neurologischen Befunde, eventuell Sexualanamnese etc.)
- Klinische Untersuchung (inkl. neurologischer Status, Blutdruck, Inspektion und Untersuchung der Anogenitalregion und Wirbelsäule)
- Urindiagnostik (Urinstix und -kultur)
- Labor (Elektrolyte, Nierenretentionsparameter)

1.5.2 Sonographie der Nieren und Harnblase

Sonographisch erfolgt eine Beurteilung von Nierenvolumen, Parenchymdicke, Kelchkonfiguration, Restharn, Harnwegsanomalien, Ureterperistaltik, prävesikaler Harnleitererweiterung, Blasenfüllung, Blasenwand und Retrovesikalraum.

Zudem können Aussagen über neu aufgetretene Veränderungen der NBFS oder dadurch bedingte Komplikationen getroffen werden. Da sie nicht strahlenbelastend und zugleich minimalinvasiv ist, eignet sich diese Untersuchung besonders gut für Verlaufskontrollen und kann bereits ab dem 1.Lebenstag eingesetzt werden [32].

1.5.3. Radiologische Diagnostik

• Miktionscystourethrogramm (MCU)

Über einen transurethralen Blasenkatheter oder durch einen suprapubischen Blasenpunktionskatheter wird Kontrastmittel in die Blase injiziert. In Durchleuchtungstechnik können während der Füllung und Miktion die Harnblase und Urethra beurteilt werden. Es können Aussagen über eine infravesikale Obstruktion, Formveränderungen des Detrusors (Divertikel, Christbaumblase), die Blasenwandkonfiguration sowie über einen eventuell bestehenden vesikorenenal Reflux getroffen werden. Sofern keine Videourodynamik existiert, stellt das **MCU** in der Primärdiagnostik die Untersuchungsmethode der ersten Wahl dar [106] (Abb.1.6).

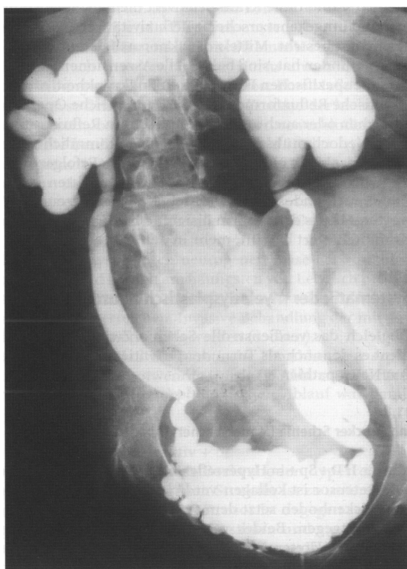


Abb.1.6: MCU eines 4-jährigen Mädchens mit MMC, beidseitigem VUR Grad IV und tannenbaumartiger Blase. Wirbelspaltung erkennbar [32].

• Ausscheidungsurographie (AUG)

Nach intravenöser Kontrastmittelgabe können mittels **AUG** Aussagen über das Nierenparenchym sowie über Verlauf, Motilität und Dicke des Nierenbeckens, des Harnleiters oder möglicher Obstruktionen getroffen werden. Es ist besonders für die frühe Erkennung von Risiken für den oberen Harntrakt geeignet.

In der Kinderurologie wurde das AUG, aufgrund der damit verbundenen Strahlenbelastung, zugunsten der Sonographie und des MCU weitgehend abgelöst [32].

1.5.4. Urodynamik (Cystomanometrie)

Den wohl wichtigsten Stellenwert und **Goldstandard** in der Diagnostik NBFS stellt die **Urodynamik** dar. Sie dient der genauen Erfassung der zu Grunde liegenden Harnspeicher- und Miktionsstörung [108]. Die Urodynamik erfolgt in standardisierter Technik über einen intravesikalen und rektalen Messkatheter sowie perineale Messelektroden (Beckenboden EMG). Während der kontinuierlichen Blasenfüllung (Füllungsphase) bzw. während der Miktion (Entleerungsphase) werden intravesikale (Pves) und abdominelle (Pabd) Drücke registriert. Dadurch können direkte Aussagen über die Detrusorfunktion, Compliance und ggf. bestehende Pathologien getroffen werden. Zudem können indirekt Harndrang, Sensibilität und Blasenauslasswiderstand beurteilt werden [15].

Aussagen über die Miktion mit Entleerungsdrücken, Flowkurve und Beckenbodenkoordination sind ebenfalls im Anschluss an die Füllungsphase möglich. Somit gibt diese Untersuchung Aufschluss über die Pathophysiologie der NBFS. [80, 81, 96].

Der folgenden Übersicht sind die Definitionen verschiedener Begriffe der Urodynamik gemäß den Empfehlungen der ICS zu entnehmen [1, 107].

Urodynamische Parameter der Speicherfunktion

- **Erster Harndrang (ml):** Blasenvolumen bei initialer Empfindung von Harndrang. Normwert: > 60% der altersentsprechenden maximalen Kapazität.
- **Maximale Blasenkapazität (ml):** Volumen, bei dem der Patient starken Harndrang verspürt. Normwert bei Kindern: $\text{Alter} \times 30 + 30 = \text{ml}$.

- **Compliance (Detrusorkoeffizient) (ml/kPa):** Höhe des Detrusordrucks bei unterschiedlicher Füllung; je niedriger die Compliance umso höher der Druckanstieg. Normwert > 25ml/cmH₂O.
- **Detrusorhyperaktivität (Pves - Pabd):** unwillkürliche Detrusorkontraktionen während der Füllungsphase mit und ohne Urinverlust.
- **Leak Point Pressure (kPa):** Wird definiert als der niedrigste Druck des Detrusors, bei dem es zum unwillkürlichen Urinverlust kommt. Laut ICS [1] liegen dabei weder Detrusorkontraktionen noch ein erhöhter abdomineller Druck vor. Ist der LPP > 40cm H₂O, liegt ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Reflux (68%) und eine Dilatation des oberen Harntraktes (81%) vor [15, 41].
- **Intravesikaler Druck (kPa):** Druck in der Blase (Pves), Normwert: durchschnittlich 14cmH₂O zu Beginn, bis max. 24 cm H₂O am Ende der Füllung.
- **Abdomineller Druck (kPa):** Umgebungsdruck der Blase (Pabd).
- **Detrusordruck (kPa):** Ist die Komponente des Blasendruckes, die durch die aktiven und passiven Kräfte der Blasenwand gebildet wird. Er wird durch Subtraktion des abdominalen Druckes vom Blasendruck berechnet.

$$\rightarrow P_{\text{det}} = P_{\text{ves}} - P_{\text{abd}}$$

Urodynamische Parameter der Entleerungsfunktion:

- **Ausscheidungsvolumen:** Ist das gesamte Volumen, das über die Urethra ausgeschieden wird.
- **Restharn:** Volumen, das nach der Miktion in der Blase verbleibt. Normwert: < 10% der maximalen Blasenkapazität.
- **Miktionsdruck:** Maximaler intravesikaler Druck bei der Miktion. Normwert < 75cm H₂O.
- **Beckenbodenaktivität:** Die abgeleitete Beckenbodenaktivität ist normalerweise während der Füllung und Miktion ruhig. Detrusorkontraktionen sind jedoch meist mit einer erhöhten Aktivität des EMGs verbunden, da es zu einer bewussten Aktivität der Beckenbodenmuskulatur kommt, um beim Harndrang einen Urinverlust zu verhindern [1].

1.5.5 Nierenfunktionsszintigraphie

Für die genaue Beurteilung der Funktion des oberen Harntrakts liefert die Nierenszintigraphie aussagekräftige Ergebnisse. Dabei ist die statische Szintigraphie der DMSA-Scan (Dimercaptosuccinylsäure)- von der dynamischen Diureseszintigraphie, der MAG-III (99mTechnetium-Mercaptoacetyltriglycerin) zu unterscheiden.

Mittels DMSA-Scan lassen sich die seitengetrennte Nierenfunktion, Perfusionsstörungen oder Parenchymnarben bestimmen.

Besteht der Verdacht auf eine Harntransportstörung, können die Harnabflussverhältnisse und ebenfalls die seitengetrennte Funktion der Nieren mittels MAG-III-Szintigraphie ermittelt werden.

Um die Strahlenbelastung beider Nierenfunktionsuntersuchungen so gering wie möglich zu halten entwickelte das „Paediatric Committee der European Association of Nuclear Medicine (EANM)“ 1998 Richtlinien zur Durchführung der Nierenfunktionsszintigraphie bei Kindern, um eine Standardisierung der Methodik zu gewährleisten. Die Bestimmung der Aktivitätsmenge ist abhängig von Körpergewicht, Körpergröße und somit von der Körperoberfläche. Das Minimum beträgt 15 MBq, das Maximum 70 MBq bei der Tc-99m-MAG3 und 100MBq bei der DMSA-Scan Untersuchung. Daraus ergeben sich Äquivalentdosen zwischen 0,13-0,88mSv.

Obwohl die Strahlenbelastung verhältnismäßig gering gehalten ist, sollte die Szintigraphie dennoch nur nach eindeutig festgestellter Indikation und nicht als wiederholte Verlaufsdagnostik angewendet werden [9, 84, 89].

1.5.6 Hostility Score

Der Hostility Score nach Galloway et al [35] setzt sich aus fünf verschiedenen urodynamischen Parametern zusammen, die mittels Punktesystem ausgewertet werden und eine objektive Beurteilung für das individuelle Risiko einer eingeschränkten Nierenfunktion erlauben. Die Punkteverteilung reicht von 0 bis 10 Punkte. Wird als Ergebnis ein Wert > 5 ermittelt, besteht ein erhöhtes Risiko für den oberen Harntrakt. Tabelle 1.3 stellt eine modifizierte Form des Scores dar, die sich im klinischen Alltag als praktikabler erwiesen hat [106].

Score Parameter	0	1	2
Reflux	0	I. – II.°	III. – IV.°
max. funktionelle Blasenkapazität (% der Altersnorm)	> 80	50 – 80	< 50
Spitzendruck bei autonomer Kontraktion (cm H₂O)	< 15	15 – 40	> 40
LPP (cm H₂O)	< 25	25 – 40	> 40
Sphinkter	Entspannt	Nicht entspannt	Dyssynerg

Tab.1.3: Modifizierter „Hostility Score“ [106].

1.6 Therapie

Die obersten Therapieziele bei NBFS stellen die Protektion der Nierenfunktion sowie die Optimierung der Blasenentleerung dar. Die Inkontinenz stellt zwar den höchsten sozialen Aspekt dar, sollte in Bezug auf die Therapieentscheidung jedoch sekundär betrachtet werden. Die unterschiedlichen Pathophysiologien bedingen individuelle Therapiekonzepte.

1.6.1 Management Hochdrucksystem: Detrusorhyperaktivität

Konservative Therapie

Im Falle einer vorliegenden Detrusorhyperaktivität steht die Aufrechterhaltung eines Niederdrucksystems im Vordergrund. Intravesikale Drücke sollten 30-40 cm H₂O nicht überschreiten und Spitzendrücke sollten vermieden werden [106].

Als **Pharmakologische Therapieoption** hat sich die Gabe von **Anticholinergika** bewährt. Diese bewirken eine Relaxation des hyperreflexiven Muskels und senken dadurch den bestehenden Blasenbinnendruck. Gleichzeitig kommt es zu einer Steigerung von Kapazität und Compliance. Die häufigsten angewandten Arzneimittel sind Propiverin (Mictonetten®, Mictonorm®), Oxybutynin (Dridase®) und Detrusitol.

Bei Kindern ist Oxybutynin ab 5 Jahren zugelassen, wird aber „off label“ ab der Geburt verwendet [106]. Laut einer Studie von Goessl et al [42] kam es unter der Therapie mit Oxybutynin bei 93% der Patienten mit NBFS zu einer signifikanten Abnahme des Detrusordrucks und somit zu einer verbesserten Harnblasenfunktion.

Die Einnahme von Anticholinergika bringt jedoch häufig Nebenwirkungen, wie z.B. Mundtrockenheit, Tachykardien, Sehstörungen oder eine verminderte Darmperistaltik mit sich, woraus Dosisreduktion oder Therapieabbruch resultieren können. In diesem Fall sollte die Möglichkeit der intravesikalen Applikation des Medikaments erwogen werden [106].

Bei unzureichender Wirksamkeit der o.g. Medikamente oder im Falle übermäßiger Nebenwirkungen besteht die Möglichkeit der Injektion von Botulinumtoxin Typ A in den hyperreaktiven Detrusor. Dadurch kommt es zu einer schlaffen Lähmung des Muskels und anschließender Ausbildung eines Niederdrucksystems. Jedoch ist die Wirkungszeit von Botulinumtoxin auf einige Monate begrenzt und erfordert oftmals Re-Injektionen [36, 95].

Besteht zusätzlich eine Überaktivität des Sphinkters, können **selektive α -Rezeptoren-Blocker**, wie z.B.: Phenoxybenzamin (Dibenzylan®) zum Einsatz kommen. Sie werden ergänzend oder als Monotherapie angewandt. Hierbei wird durch Relaxation des Blasenaustrittes die Blasenentleerung verbessert. Zusätzlich werden Restharnmenge und Reflux vermindert.

Der **hygienische (saubere) intermittierende Einmalkatheterismus (CIC = clean intermittent catheterization)** stellt die wohl bedeutendste Therapieform der NBFS dar. Der CIC wurde erstmals 1972 von Lapides et al [64] beschrieben und ist **bis heute Goldstandard**. Bereits ab dem Neugeborenen- und Säuglingsalter sollten Eltern von Kindern mit NBFS mit der Durchführung vertraut gemacht werden, da HWI und VUR vermindert auftreten und der obere Harntrakt nachweislich langfristig geschützt wird. Eine Kombination mit einer medikamentösen Therapie ist möglich. Bei frühzeitigem Beginn des Katheterismus kann in der Hochrisikogruppe die Notwendigkeit einer Blasenaugmentation um 50% vermindert werden [27, 58, 116]. Diese Therapieform kann bei überaktivem sowie unteraktivem Detrusor angewendet werden [106].

Operative Therapie

Eine vorübergehende Harnableitung, welche vor allem für Kleinkinder mit CIC-Problemen oder bei bereits vorbestehendem dilatiertem oberem Harntrakt in Frage kommt, stellt die temporäre Anlage einer **inkontinenten Vesikostomie** dar. Dabei wird die Blase als Stoma an die Haut angenäht und mittels Windeln versorgt. Der spätere Verschluss stellt keine Schwierigkeit dar [106].

Eine **Blasenaugmentation** kann sowohl bei einer hyperaktiven als auch bei einer Low-Compliance-Blase indiziert sein. Dickdarm- sowie Dünndarmanteile, Magen oder Detrusormyotomie-Autoaugmentation können die Blasenkapazität und Compliance vergrößern. Gleichzeitig senkt sich der intravesikale Druck, so dass eine sekundäre Niereninsuffizienz präventiv verhindert wird. Aufgrund hoher Komplikationsraten von 20-36% sollte die Indikation jedoch vorsichtig gestellt werden [43, 90, 105].

Besteht ein irreparables Spinkterdefizit, so sind der **Mainz- Pouch I und II oder die Vesikostomie (Mitrofanoff- Prinzip)** eine alternative Möglichkeit der kontinenten Harnableitung. Die Katheterisierung erfolgt über ein Appendix- bzw. Nabelstoma. Laut Stein et al. [106] beträgt die Kontinenzrate mehr als 95%.

Für Patienten die bereits unter einer chronischen Niereninsuffizienz leiden oder die aufgrund der neurologischen Situation keinen Selbstkatheterismus durchführen können, ist eine permanente Harnableitung in Form eines **Kolon- oder Ileumconduits** in Erwägung zu ziehen. Allerdings belaufen sich die Komplikationsraten im Langzeitverlauf zwischen 33% - 86% [19, 74, 104].

1.6.2 Management Niederdrucksystem : Sphinkterinsuffizienz

Das Hauptproblem einer Sphinkterinsuffizienz besteht in der Harninkontinenz. Obwohl dieser Zustand für den oberen Harntrakt keine Gefahr darstellt, ist die Inkontinenz für den Patienten ein äußerst belastender Zustand und stellt einen der Hauptgründe für soziale Isolierung dar [12, 88].

Um die Sphinkterinsuffizienz erfolgreich zu therapieren ist eine **Operation** unumgänglich. Voraussetzungen hierfür sind eine ausreichende Blasenkapazität und ein bestehendes Niederdrucksystem, da es sekundär durch die Erhöhung des Blasenauflasswiderstandes zu einem Hochdrucksystem kommen kann [66].

Durch die Implantation eines **artifiziellen Sphinkters** (z. B. AMS 800) werden bei Erwachsenen Kontinenzraten von 80-90% erreicht [62]. Hierbei wird eine Manschette um den Blasen Hals gelegt, welche manuell geöffnet und verschlossen werden kann. Aufgrund hoher Komplikationsraten (mechanische Defekte, Erosionen, Urethraperforationen) [51], einer durchschnittlichen Haltbarkeit von 10 Jahren, gravierenden Veränderungen des Blasenstörungstyps und hoher Revisionsraten bis zu 100%, wird diese Therapieoption jedoch meist nur bei Erwachsenen angewendet [63]. Da auch die geistige Fähigkeit zur Bedienung des Systems vorausgesetzt ist, sollte die Indikation bei Kindern vorsichtig gestellt werden [66].

Als Alternative kommen die **Blasenhalsunterspritzung** (z.B. Deflux®) und die **Faszienzügel-** oder **Blasenhalsplastik** in Frage. Erstere ist eine minimalinvasive Operation, die zystoskopisch in Narkose durchgeführt wird und häufig bei zusätzlich bestehendem VUR angewandt wird. Durch Injektion des Medikaments als Depot in den Blasen Hals kommt es zu einer Steigerung des Blasenauflasswiderstandes und in der Folge zu einem verbesserten Kontinenzmechanismus.

Die Injektion im Bereich der Ostien verhindert den Rückfluss des Urins in den oberen Harntrakt und wirkt somit einem niedrigen bis mittelgradigen VUR entgegen. Gemäß Literaturangaben liegen die Erfolgsquoten zwischen 69-94%. Besonders durch eine zweite Injektion oder bei geringen Refluxgraden nimmt die Erfolgsrate zu [48, 93].

Die Faszienzügelplastik sowie die Blasenhalsplastik sind aufwendigere, offen chirurgische Operationen, in welchen durch Replazierung der Urethra und des Blasen Halses bzw. durch Verengung der Urethra (Blasenhalsplastik) der Auflasswiderstand erhöht wird. Hierfür stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Es können Kontinenzraten zwischen 75-88% erreicht werden [21, 26]. Wird das Operationsverfahren mit einer Blasenaugmentation kombiniert, steigen die Kontinenzraten auf bis zu 90% an [106]. In jedem Fall sollten aber primär risikoärmere und komplikationsärmere konservative Maßnahmen ausgeschöpft werden.

1.7 Neuralrohrdefekte

1.7.1 Epidemiologie

Neuralrohrdefekte weisen in ihrer Häufigkeit geographische und ethnische Unterschiede auf. In Mitteleuropa und Nordamerika wird eine Inzidenz von 0,7- 0,8:1000 angegeben [25], in Japan hingegen nur 0,3:1000 [32]. Deutschland liegt bei 1:1000 Geburten [77]. In der weißen Bevölkerung tritt die Erkrankung seltener auf als in Afrika. Die Verteilung auf die Geschlechter ist in etwa gleich häufig [32]. Insgesamt liegt die durchschnittliche Prävalenz bei 0,5%, wobei ein weltweiter Rückgang verzeichnet ist. Die fortgeschrittene pränatale Diagnostik und Prophylaxe mittels Folsäure werden hierfür verantwortlich gemacht [2, 70].

1.7.2 Pathogenese und Ursachen

Dysraphische Fehlbildungen entstehen durch eine dorsale Verschlussstörung des Neuralrohrs zwischen dem 18.–35. Embryonaltag. Je nach Stärke der Fehlbildung kommt es zu den verschiedenen Ausprägungsgraden der Spina bifida [16].

Obwohl Spaltbildungen die häufigsten Erkrankungen des Nervensystems darstellen [79], ist die Ursache bis heute nicht eindeutig geklärt, so dass von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen wird. Sowohl exogene Noxen als auch endogen erbliche Faktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung [32]. Das Auftreten familiärer Häufung spricht für die Bedeutung erblicher Faktoren. Für Familien, die bereits ein Kind mit einem Neuralrohrdefekt haben, besteht ein signifikant erhöhtes Wiederholungsrisiko von 5% [34].

Medikamente (Carbamazepin, Valproat), Tabakrauch, Alkohol oder ein vorbestehender Diabetes mellitus können zur Entstehung beitragen [8, 22, 61].

Der wichtigste ursächliche Faktor für Neuralrohrdefekte stellt der Folsäuremangel dar. Hierfür wird eine Störung im Folsäurestoffwechsel, eine Mutation des Enzyms Methyltetrahydrofolat-Reduktase, verantwortlich gemacht [112]. Durch die perikonzeptionelle Einnahme von Folsäure werden sowohl das Auftreten als auch das Wiederholungsrisiko um ein Vielfaches reduziert [18, 112, 115].

1.7.3 Einteilung der Neuralrohrdefekte

1.7.3.1 Allgemeines

Zu den häufigsten Neuralrohrfehlbildungen gehören die nicht lebensfähige Anenzephalie und die Spina bifida. Spina bifida bezeichnet dabei den Oberbegriff der unterschiedlichen Hemmungsfehlbildungen. Eine geschlossene Spaltbildung (Spina bifida occulta) betrifft nur die Wirbelbögen. Sind zusätzlich Rückenmarkshäute (Meningen) und Rückenmark (Myelon) beteiligt, spricht man von einer offenen Spaltbildung (Spina bifida aperta) [2]. Jeder Abschnitt der Wirbelsäule kann betroffen sein, wobei die lumbosakrale Lokalisation mit 50% den häufigsten Anteil darstellt [32] (Tab. 1.4).

Lokalisation der Spina bifida	Häufigkeit
Lumbosacral	50%
Lumbal	20%
Thorakolumbal	20%
Sacral	9-10%
Zervikothorakal	1%

Tab. 1.4: Häufigkeit der Lokalisation der Neuralrohrdefekte [32].

1.7.3.2 Spina bifida aperta

Die **Meningocele** (Abb.1.7) zeigt sich als zystische Vorwölbung der Meningen durch die gespaltenen Wirbelbögen. Neurologische Ausfälle sind selten, da die nervalen Strukturen intakt sind.

Bei der **Myelomeningocele (MMC)** (Abb.1.7 und Abb.1.8) befinden sich Meningen und Myelon mit Nervengewebe im Wirbelspalt. Sie erscheinen als Vorwölbung offen in der Rückenwand und sind bei der Geburt meist nur mit einer dünnen Hautschicht bedeckt.

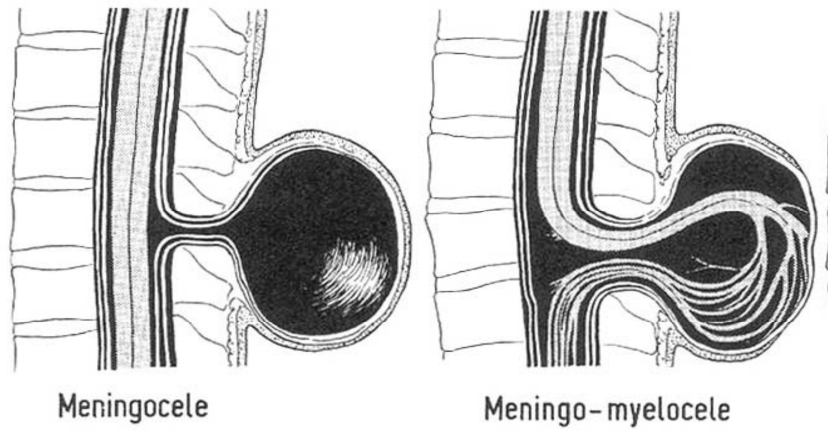


Abb.1.7: Schematische Darstellung einer Meningocele (links) und Myelomeningocele (rechts) [101].



Abb.1. 8a) und b): Zwei Neugeborene mit Myelomeningocele. Die Bilder stammen aus dem Fundus der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals.

1.7.3.3 Spina bifida occulta

Die **Spina bifida occulta** (Abb.1.9a) gehört zu den gedeckten Dysraphien und stellt die häufigste Form dar. Etwa 10% der Bevölkerung sind davon betroffen. Der Wirbelbogenverschluss bleibt aus; Meningen, Myelon und Nervengewebe sind defektfrei. Kutane Hämangiome, vermehrte Behaarung oder pigmentierte Nävi können hinweisend sein. In seltenen Fällen kommt es zu neurologischen Auffälligkeiten.

Wächst von außen ein Lipom nach interspinal handelt es sich um eine **Lipomeningocele** (Abb.1.9b). Durch Kompression des Nervengewebes kann es zu neurologischen Ausfällen kommen [101].

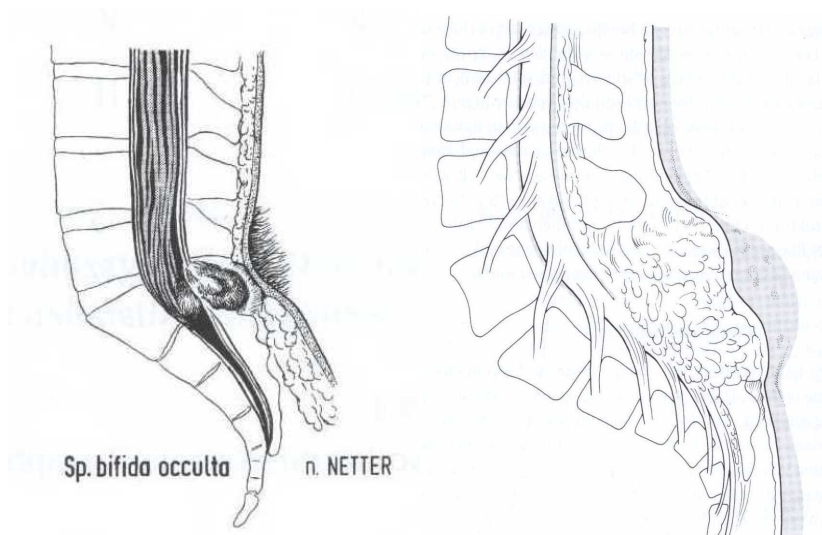


Abbildung a)

Abbildung b)

Abb.1.9a) Spina bifida occulta (nach Netter) **b)** Lipomyelomenigocele -schematische Zeichnung (nach Schönberger) [102].

1.7.3.4 Tethered Cord

Tethered Cord (TC) bedeutet übersetzt so viel wie „gefesseltes Rückenmark“ und ist charakterisiert durch die Anheftung des Myelons oder der Cauda Equina an der Durawand des Sakralkanals, wodurch es zu einer Aszensionsstörung des Myelons kommt (Abb.1.10). Treten hierdurch neurologische Ausfälle, NBFS und Schmerzsymptomaten auf, spricht man vom Tethered Cord Syndrom. Ursächlich kommen spinale Lipome, Verwachsungen der Meningen, caudale Fehlbildungen oder iatrogene Ursachen (postoperativ) in Frage.

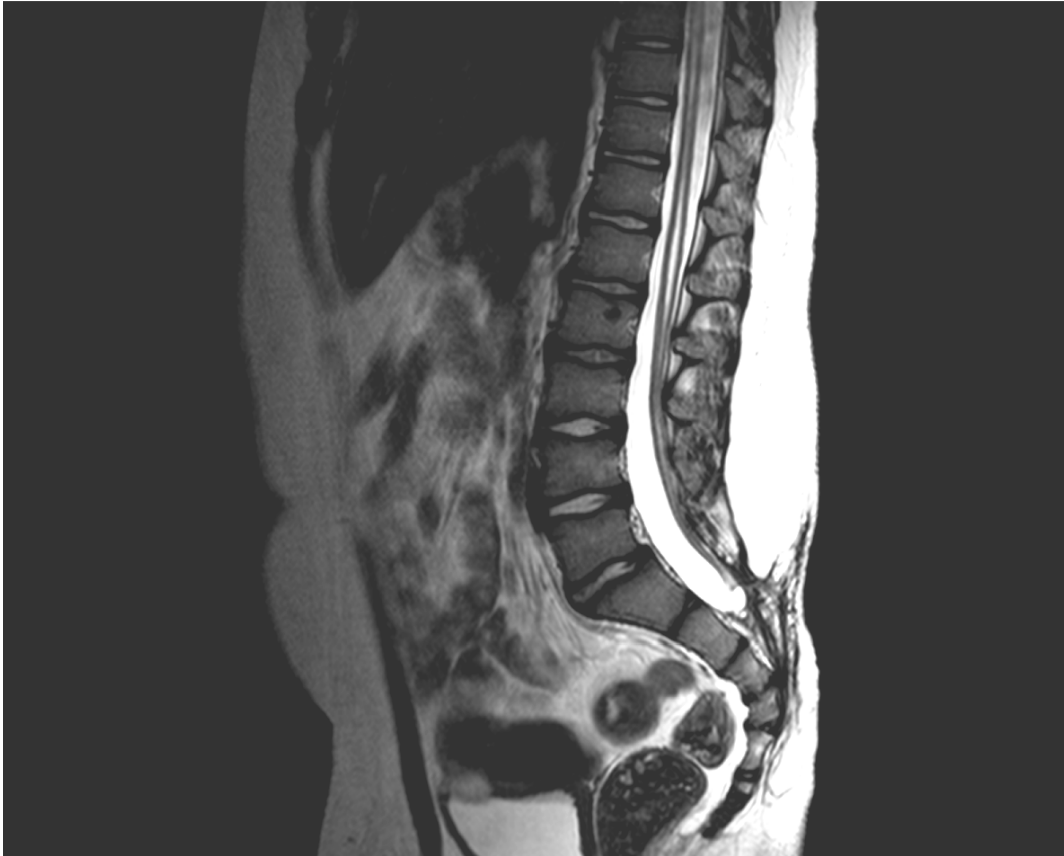


Abb.1.10: 9-jähriger Patient der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals mit sacraler MMC und Tethered Cord. Dargestellt ist die Anheftung des Myelons an der unteren LWS und am Os sacrum sowie eine Syrinx des Rückenmarks beginnend auf BWK 4 bis LWK 4.

1.8 Zielstellung

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war, den Stellenwert der Langzeitbetreuung von Kindern mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen, im Besonderen bei Vorliegen einer dysraphischen Störung darzustellen. Zentraler Fokus sollen dabei die Kontrollen der Cystomanometrie sein.

Dies geschah vor dem Hintergrund, dass sich die Pathophysiologie NBFS jeder Zeit verändern kann und sich dadurch schwerwiegende, den oberen und unteren Harntrakt betreffende Komplikationen, ausbilden können. Dies betrifft insbesondere die Entwicklung einer Niereninsuffizienz. Fortlaufende Kontrolluntersuchungen ermöglichen ein umgehendes therapeutisches Eingreifen und Minimieren des Auftretens von Spätfolgen.

Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zur Bedeutung der regelmäßig durchgeführten Diagnostik bei Patienten mit NBFS leisten und rückblickend eine Evaluation über erfolgte therapeutische Erfolge oder Misserfolge der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals darstellen.

Um dies zu erreichen sollen die urodynamischen Daten aller Patienten mit NBFS analysiert und ausgewertet werden. Die Daten der Patienten mit MMC sollen gesondert betrachtet werden. Dadurch sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie stellte sich der gegenwärtige Blasenfunktionsstand der Patienten dar?
- Kam es bei den Patienten, deren Blasendysfunktion auf dem Boden einer Myelomeningocele begründet war, zur Progredienz der Blasenfunktionsstörung?
- Bestätigt sich die Cystomanometrie als eine der wertvollsten Methoden zur Verlaufskontrolle bei NBFS?
- Welche Rolle nehmen Nierenzintigraphie und Miktionscystourographie im Hinblick auf die Nierenfunktion ein?

II. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Grundlage dieser retrospektiven Arbeit waren die urodynamischen Untersuchungsergebnisse von allen Kindern mit NBFS, die zwischen 1998 und 2008 an der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals untersucht wurden.

Aus den archivierten Akten des Manometrielabors konnten die Daten von insgesamt 206 Kindern mit NBFS für die Studie verwendet werden. 39 Fälle wurden aufgrund von Datenunvollständigkeit nicht verwertet. Somit standen Daten von 167 Patienten zur Verfügung. Insgesamt wurden während dieses Zeitraumes 3565 urodynamische Untersuchungen an der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals durchgeführt.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten die Diagnose einer neurogenen Blasenstörung und wurden zunächst anhand ihrer Grunderkrankung in Gruppen eingeteilt (Spina bifida aperta/occulta, Tethered-Cord-Syndrom, Tumorerkrankungen, Traumata, Caudales Regressionssyndrom, Prune-Belly-Syndrom, Myelitis transversa, Rett-Syndrom, Arthrogryposis).

Die größte Population stellten die MMC Patienten dar. Die Untersuchungsergebnisse dieser Patientengruppe wurden im zweiten Teil der Studie gesondert und als Langzeitvergleich ausgewertet. Dabei wurde die erstmals durchgeführte Cystomanometrie (1.CMM) mit der aktuellsten Cystomanometrie (2.CMM) verglichen. Weiterhin wurde die funktionelle Entwicklung des oberen Harntrakts dieser Patienten anhand radiologischer Befunde ermittelt.

2.2 Methoden

2.2.1 Untersuchungen

Zu Studienbeginn erfolgte die Auswertung der Patientenakten in Bezug auf die Diagnosen, die Anamnese über das Miktionsverhalten (spontan, CIC) sowie Dauermedikation (Anticholinergika, Antibiotika) und die aktuell bestehende Kontinenz/Inkontinenz-Situation.

Als kontinent galten alle Patienten, die das 4. Lebensjahr beendet hatten und die über mehrere Stunden keinen unwillkürlichen Urinverlust angaben.

An diagnostischen Befunden wurden erfasst: die Sonographie der Nieren und der ableitenden Harnwege, die erfolgte Urinanalyse vor jeder CMM zum Ausschluss eines akuten HWI, das Miktionscysturethrogramm (MCU) oder direktes Nuklid-MCU mit der Fragestellung eines VUR. Zusätzlich wurden die Serumkreatinin-Werte und Befunde des Mercaptoacetyltriglycerin-3-Scan (MAG-3) miteinbezogen.

Für die urodynamischen Untersuchungen wurde das Medtronic Duet® Logic Messsystem verwendet (Abb.2.1). Der intravesikale Druck wurde mittels 6-French-Doppellumenkatheter (Mediwatch, UK), der abdominelle Druck mittels 9-French-Doppellumenkatheter mit Latexballon (Mediwatch, UK) gemessen (Abb.2.2). Das Beckenboden-EMG wurde über perineal angebrachte Oberflächenklebeelektroden aufgezeichnet. Die Füllgeschwindigkeit wurde an das Alter und die zu erwartende Blasenkapazität angepasst.



Abb. 2.1: Urodynamischer Messplatz der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals.



Abb. 2.2: Messkatheter für die cystomanometrische Untersuchung, wie sie an der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals verwendet werden. Der oben liegende Katheter misst den intravesikalen Druck, der darunter liegende Katheter misst den abdominellen Druck.

An der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals werden, je nach Untersuchungsergebnissen, alle 6-12 Monate urodynamische Kontrolluntersuchungen empfohlen. Die Basisdiagnostik wird bei Beschwerdefreiheit in der Regel in 3-monatigen Abständen durchgeführt. Während des Nachuntersuchungszeitraumes waren die Patienten, bei angemessener Patientencompliance, somit in durchgehender Betreuung.

Folgende Parameter der Blasenfunktion wurden während der Messung urodynamisch aufgezeichnet. Eine ausführliche Beschreibung der einzelnen Parameter ist in Kapitel 1.5.4 erläutert.

Parameter der Speicherfunktion

- Erster Harndrang (ml)
- Maximale Blasenkapazität (ml)
- Compliance (Detrusorkoeffizient) (ml/kPa)
- Detrusorhyperaktivität (Pves- Pabd)
- Leak Point Pressure (kPa)
- Intravesikaler Druck (kPa)

- Abdomineller Druck (kPa)
- Detrusordruck (kPa)

Parameter der Entleerungsfunktion

- Ausscheidungsvolumen (ml)
- Restharn (ml)
- Miktionsdruck (cm H₂O)
- Beckenbodenaktivität

Abbildung 2.3 zeigt ein Beispiel für eine Druck–Flusskurve, in der Form wie sie im Rahmen einer in unserem Hause durchgeführten CMM- Messung gespeichert und archiviert wird.

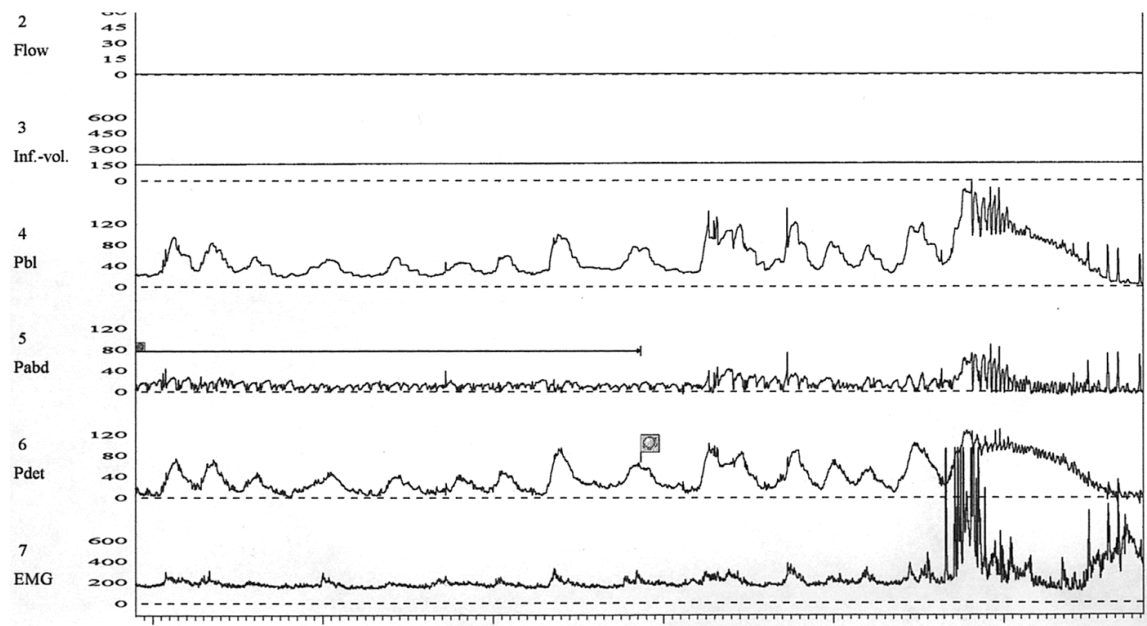


Abb.2.3: Druck-Fluss-Analyse eines Patienten der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals (Medtronic Duet ® Logic Messsystem).

2.2.2 Datenerhebung

2.2.2.1 Erstellung und Aufbau des Studienprotokolls

In ein selbst entwickeltes Studienprotokoll wurden die zu erfassenden urodynamischen Parameter des Messplatzes übertragen. Die bereits oben genannten anamnestischen Daten, Laborparameter und radiologischen Befunde konnten aus digitalisierten Krankenakten entnommen werden. Zusätzlich wurde der modifizierte Hostility-Score berechnet. Im Folgenden ist das verwendete Studienprotokoll abgebildet.

Retrospektive Studie bei Kindern mit neurogener Blase

Pat. Nr.: _____

☐ männlich ☐ weiblich

Erste Vorstellung bei uns: ____ . ____ : ____

Letzte Vorstellung bei uns: ____ . ____ : ____

1. BASISDATEN

- **Grunderkrankung / Diagnose**

- ☐ MMC: Höhe _____
- ☐ Tumor: _____
- ☐ Tethered cord _____
- ☐ Caudales Regressionssyndrom _____
- ☐ Prune-belly _____
- ☐ Querschnitt bei _____
- ☐ Sonstiges: _____

- **Diagnosen bzgl. Harntrakt**

- | | | |
|---|-----------------------|-------------------|
| <input type="checkbox"/> VUR | rechts / links / bds. | primär / sekundär |
| <input type="checkbox"/> obstr. Megaureter | rechts / links / bds | primär / sekundär |
| <input type="checkbox"/> UAST | rechts / links / bds | primär / sekundär |
| <input type="checkbox"/> Niereninsuffizienz | komp. / nicht komp. | primär / sekundär |
| <input type="checkbox"/> Nierendysplasie | rechts / links / bds | primär / sekundär |
| <input type="checkbox"/> Doppelnieren | rechts / links / bds | |
| <input type="checkbox"/> Harnröhrenklappen | _____ | |

- ☐ Urolithiasis _____
- ☐ Hypospadie Form: _____
- ☐ Sonstiges: _____

• **Operationen am Harntrakt**

Datum	Diagnose	Operation	Klinik
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

• **Harnkontinenz**

- ☐ erreicht im Alter von _____
- ☐ nie erreicht
- ☐ ständiges Harnträufeln
- ☐ Urinverluste tagsüber:
feucht ____ / Tag, nass ____ / Tag
- ☐ Häufigkeit des Windelwechsels tagsüber ____ / Tag
- ☐ Urinverluste nachts
- ☐ trägt Windeln: tagsüber / nachts

• **CIC**

- ☐ ja ☐ nein
- seit wann: _____ Alter
- Anzahl / Tag: _____ Zeitpunkte: _____
- Entleerte Urinmenge bei CIC ____ ml (Durchschnitt)
- durch Mutter / Vater / Kind selbst (seit _____ Alter)
- Komplikationen: ☐ Urethraverletzung
- ☐ Via valsa
- ☐ Epididymitis
- ☐ Urethrastriktor

• **Aktuelle Medikation** (Datum: ____ . ____ . ____)

Medikament	Dosierung
_____	_____
_____	_____
_____	_____

• **Cystomanometrie** vom ____ . ____ . ____ (zur Zeit Anticholinerika: ja / nein)

Kapazität _____ ml (Normbereich=30xAlter in Jahren +30= _____ml)

Compliance _____ (normal / erniedrigt / erhöht)

Leak-point-pressure (LPP) _____ mmH₂O

Harndranggefühl ja / nein

inst. Detr.kontr. ja / nein

Miktion

☐ normal

☐ Miktion mit Bauchpresse

☐ max. Druck bei Miktion _____ mmH₂O

☐ keine Miktion möglich

☐ nur tröpfelnder Verlust

☐ dysynerg

☐ Restharn _____ ml = _____ %

☐ max. Flow _____ ml/s

☐ subvesikale Obstruktion

Klassifikation NB:

☐ ____ D (Detrusor), ____ U (urethralen Sphinkter),
____ S (Sensibilität – Harndranggefühl) (-/+/n)

• **mod. Hostility Score** (Risiko für eine Einschränkung der Nierenfunktion)

	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
Reflux	0	I-II°	≥ III°
max. funkt. Kap. (% der Altersnorm)	>80	50-80	<50
Spitzendruck bei aut. Kontr. (cm H ₂ O)	<15	15-40	>40
LPP (cm H ₂ O)	<25	25-40	>40
Sphinkter	entspannt	nicht entspannt	dyssnerg
_____ Punkte im Alter von _____ Jahre			

2. Befunde zum Harntrakt:

- HWI

- 1.HWI im Alter von _____
- Rez. HWI ja / nein
Häufigkeit: ____ / Monat bzw. Jahr
- AB-Prophylaxe ja / nein, wann: _____

- Gabe von Anticholinergika bei überaktivem Detrusor

Seit dem Alter von _____ Jahre bis _____ Jahre
durchgehend gegeben ja / nein

3. Diagnostik

- Sonographie Harntrakt vom ____ . ____ . ____

Blase ☐ normal
☐ verdickte Blasenwand _____ mm
☐ Divertikel
☐ Sonstiges: _____

Harnleiter: ☐ normal
☐ Megaureter rechts / links / bds.

Nieren: ☐ normal rechts / links / bds.
☐ PKE I°/II°/III°/IV° rechts / links _____ mm
☐ PKE I°/II°/III°/IV° rechts / links _____ mm
☐ Nierendysplasie rechts / links / bds.
☐ Sonstiges: _____

- Nieren-Szintigraphie

MAG III vom ____ . ____ . ____
☐ normal
☐ Partialfunktion rechts ____% links ____%
☐ Abfluß rechts ____% links ____%
☐ Sonstiges: _____

- **MCU** vom __. __. __
Röntgen / NUK
 - ☐ normal
 - ☐ Kapazität: ____ml
 - ☐ Harnröhrenenge _____
 - ☐ VUR I° / II° / III° / IV° / V° rechts / links
 - ☐ VUR I° / II° / III° / IV° / V° rechts / links
 - ☐ Sonstiges: _____

2.2.2.2 Auswertung des Studienprotokolls

Nach schriftlicher Erfassung aller Befunde im Studienprotokoll wurden diese in Excel Tabellen übernommen und anhand von Mittelwerten, Summen und Ranges ausgewertet.

2.2.3 Fragebogen für das Telefoninterview

Abschließend wurden im Januar 2010 alle MMC Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigte angerufen und mit ihnen eine telefonische Befragung bezüglich des aktuellen Gesundheitszustandes geführt.

Vor dem Interview wurden alle Teilnehmer kontaktiert, über die Studie aufgeklärt und um Einverständnis für die telefonische Auskunft gebeten. Die Daten wurden im Anschluss pseudonymisiert ausgewertet. Zusätzlich sollten in der Befragung eventuelle auswärtige Untersuchungen miterfasst werden, beziehungsweise eine Überprüfung der bei uns dokumentierten Untersuchungen erfolgen, um hierfür eine möglichst lückenlose Auswertung zu erreichen.

Im Folgenden sind die telefonisch gestellten Fragen aufgeführt.

Telefoninterview Januar 2010

Cystomanometrie: Wann wurde die letzte CMM durchgeführt? In welchem zeitlichen Abstand erfolgten die CMM?

Operationen: Waren zusätzliche Operationen erforderlich? Falls ja, welcher Art und in welcher Anzahl?

CIC: Wird der sterile Einmalkatheterismus durchgeführt? Treten dabei Schwierigkeiten auf? In welcher Form?

Urinkontinenz: Ist das Kind kontinent? Falls ja, seit wann und wie viele Stunden an einem Stück?

HWI: Treten HWI auf? Mit welcher Frequenz? Wird antiinfektiv therapiert oder wird eine permanente Antibiotika-Prophylaxe angewendet?

VUR: Liegt ein VUR vor? Falls ja, wann wurde die letzte MCU durchgeführt? Kam es im Verlauf zu einem verminderten Refluxgeschehen?

Nierenfunktion: Wann erfolgte die letzte Szintigraphie? Wurde die Nierenfunktion hierbei als verbessert, gleichbleibend oder vermindert im Vergleich zur Voruntersuchung befundet?

III. Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

3.1.1 Zusammensetzung des Gesamtkollektivs

Insgesamt konnten 167 Kinder, die zwischen dem 01.01.1998 und 31.08.2008 mittels Cystomanometrie an der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals untersucht wurden, in die Studie eingeschlossen werden. Die zu Grunde liegenden Ursachen der NBFS stellt Abbildung 3.1 dar.

Das größte Patientenkollektiv bildete die MMC Gruppe (n=115). 55 dieser Patienten (47,8%) wiesen gleichzeitig ein Tethered Cord auf. 7 Patienten (6,1%) hatten ein isoliertes Tethered-Cord-Syndrom ohne Spaltbildung. Unter den 21 Patienten mit einer Tumorerkrankung fanden sich 11 Kinder mit einem Steißbeinteratom, vier mit einem Rhabdomyosarkom der Harnblase, drei mit einem Neuroblastom im kleinen Becken, zwei mit einem Astrozytom und ein Patient mit einem Fibrosarkom. Seltene Erkrankungen wie das Prune-Belly-Syndrom, das caudale Regressionssyndrom oder Traumata kamen in 2-4% als Genese in Frage.

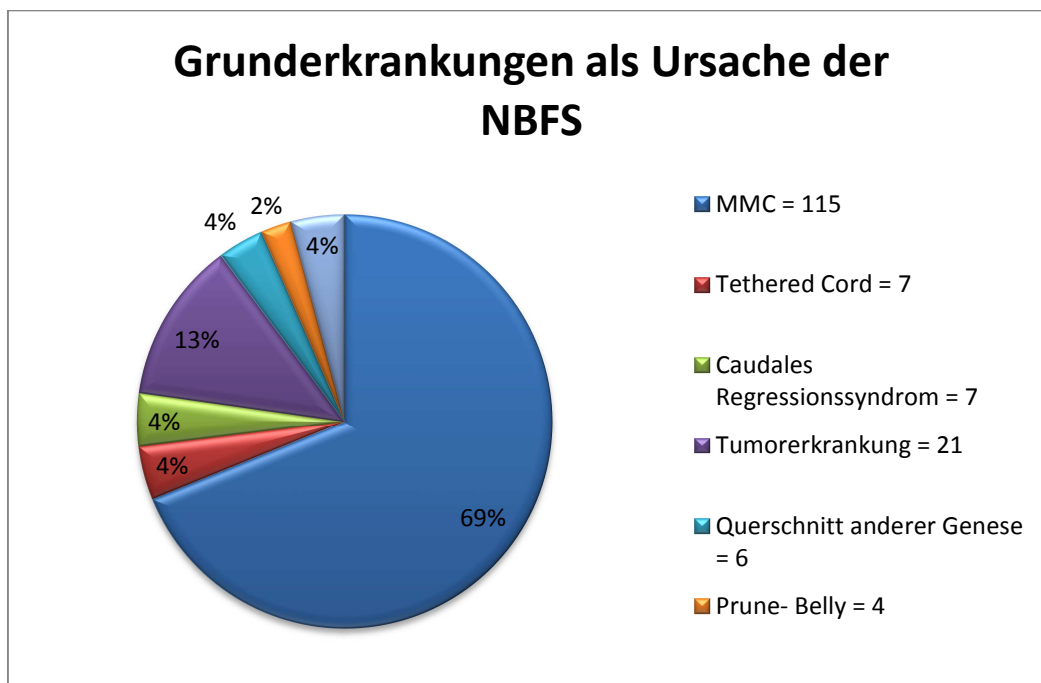


Abb. 3.1: Zu Grunde liegende Grunderkrankungen aller Patienten mit NBFS (n=167).

Unter den 167 Patienten befanden sich 82 Jungen und 85 Mädchen (1:1,04). Das Alter der Patienten lag zum Untersuchungszeitpunkt zwischen einer Woche und 26,9 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 7,9 Jahre (Abb.3.2).

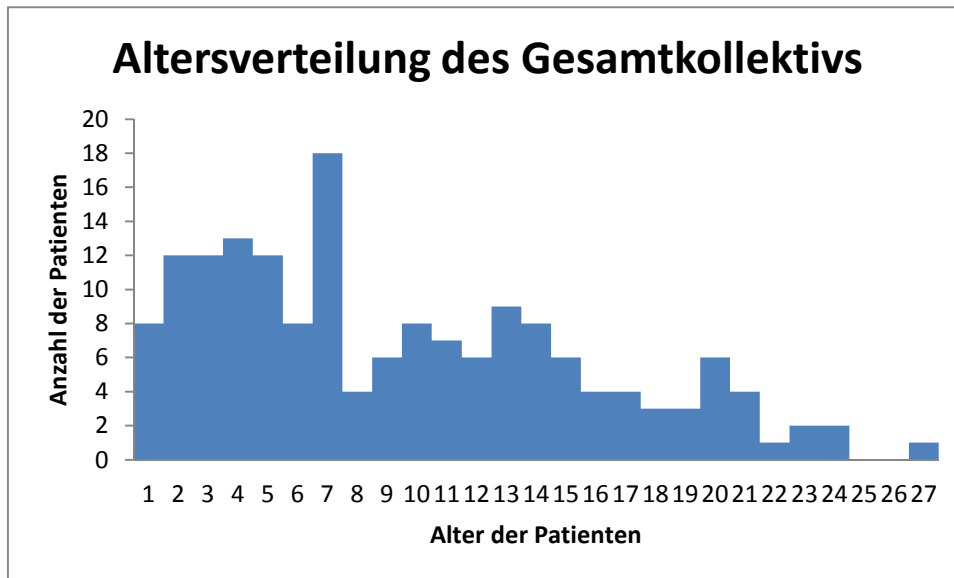


Abb. 3.2: Altersverteilung des Gesamtkollektivs (n= 167) zum Untersuchungszeitpunkt. Das Durchschnittsalter betrug 7,9 Jahre.

3.1.2 Urologische Begleitdiagnosen und assoziierte Fehlbildungen

Tabelle 3.1 stellt eine Übersicht über die urologischen Begleitdiagnosen aller Patienten dar.

63 Patienten (38%) hatten eine der Begleitdiagnosen, 35 Patienten (21%) hatten zwei Begleitdiagnosen, 16 Patienten (10%) hatten drei Begleitdiagnosen, 4 Patienten (2%) hatten vier Begleitdiagnosen und ein Patient (0,6%) hatte fünf Begleitdiagnosen.

23 Refluxpatienten (69,7%) sowie 24 Patienten (72,7%) aus der Gruppe mit einer eingeschränkten Nierenfunktion haben die Diagnose einer MMC (n = 115).

61% der Refluxpatienten entleerten mittels CIC ihre Harnblase, 8 (24%) erhielten gleichzeitig eine anticholinerge Medikation, 2 (6%) wurden nur medikamentös mit Anticholinergika therapiert.

Nebendiagnosen n=167	N	%
Vesicoureterorenenaler Reflux (VUR)	33	19,8
Ureterabgangsstenose (UAST)	5	3,0
eingeschränkte Nierenfunktion	34	20,4
Doppelniere	13	7,8
rezidivierende Harnwegsinfektionen	35	21,0
Inkontinenz	83	49,7

Tab. 3.1: Urologische Begleiterkrankungen der Patienten mit NBFS (n=167).

3.1.3 Operationen am Harntrakt

Die bis zum Zeitpunkt der CMM erfolgten urologischen Operationen aller Patienten sind in Tabelle 3.2 aufgelistet. Am häufigsten wurden Injektionen in den Detrusormuskel mit Botulinumtoxin, endoskopische Refluxkorrekturen mit Unterspritzung des Ostiums sowie die Anlage eines Vesiko-bzw. Ureterostomas durchgeführt. Insgesamt erfolgten 69 operative Eingriffe, 49 davon fielen auf die Gruppe der MMC Patienten (71%).

Operationen n=167	N	%
Botox-Injektion	12	6,6
Subureterale Kollageninjektion (SCIN) mit Deflux®	12	7,2
Vesico-/Ureterostoma	11	6,6
Nephrektomie	7	4,2
Pyeloplastik	3	1,8
Blasenaugmentation	5	3,0
Ureterreimplantation	8	4,8
Suprapubischer Blasenkateter	8	4,8
Blasenteilresektion	3	1,8

Tab. 3.2: Bis zum Untersuchungszeitpunkt erfolgte urologische Operationen der Gesamtgruppe (n= 167).

3.1.4 Urodynamik

Zum Zeitpunkt der CMM entleerten insgesamt 92 von 167 Patienten (55,7%) mittels CIC ihre Harnblase. Eine anticholinerge Therapie erhielten 51 Patienten (30,5%). Es wurde entweder Propiverin (Mictonetten[®]) oder Oxybutynin (Dridase[®]) eingenommen.

Füllungssphase:

In der Füllungsphase gaben 74 Patienten (44,3%) an einen Harndrang zu verspüren. Autonome Detrusorkontraktionen wurden in 94 Fällen (56,3%) aufgezeichnet. Am häufigsten wurden während der Messungen sowohl eine verminderte funktionelle Blasenkapazität (prozentual bezogen auf die Altersnorm) als auch eine normale Dehnbarkeit der Blasenwand festgestellt (Tab. 3.3).

N=167	Normal	Vermindert	Vergrößert
Kapazität	44 (26,4%)	78 (46,7%)	45 (27%)
Compliance	88 (52,7%)	75 (44,9%)	4 (2,4%)

Tab. 3.3: Verteilung der funktionellen Blasenkapazität und Compliance der Harnblase der Gesamtgruppe (n=167).

Entleerungsphase

Von 167 Patienten konnten 22 Patienten (13,2%) während der CMM normal miktionieren, 27 Patienten (16,2%) gelang die Entleerung lediglich mittels Bauchpresse und bei 70 (42%) war keine Miktion möglich (Restharn von 100%).

29 Patienten (17,7%) verloren tröpfelnd Urin und bei 19 Patienten (11,4%) wurde ein dyssynerges Miktionsmuster aufgezeichnet (Vgl. Abb. 3.3). Pathologische Restharnmengen (> 10% der Alterskapazität der Blase) zeigten sich bei 123 Patienten (74%). Die Verteilung der Restharnmengen ist in Tabelle 3.4 dargestellt.

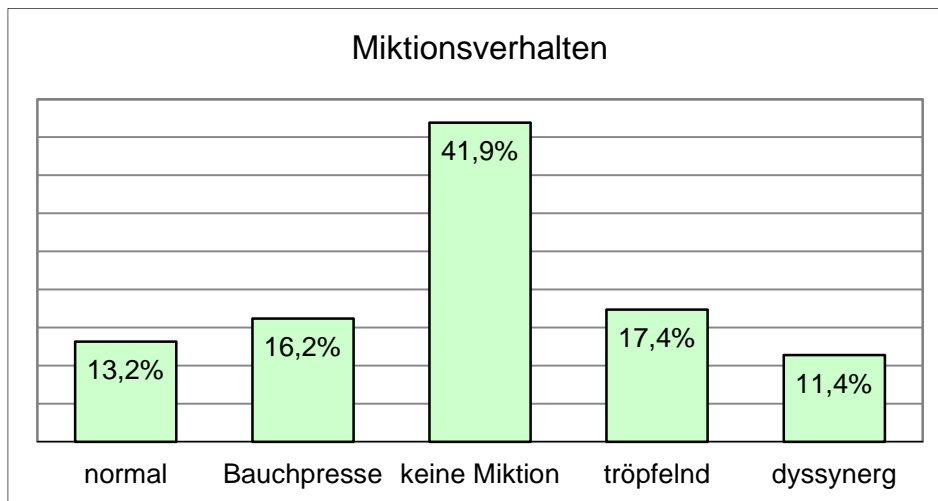


Abb. 3.3: Prozentuale Angabe des Miktionsverhalten während der CMM aller Patienten mit NBFS (n=167).

Restharmenge in %	Patientenanzahl (n= 167)
0-10%	44
11-50%	12
51-70%	18
71-90%	25
100%	68

Tab. 3.4: Einteilung der Restharmengen (RH) in der Gesamtgruppe (n=167). 123 Patienten (74%) hatten einen pathologisch erhöhten Restharn.

3.1.5 Klinische Klassifikation der Blasentypen

Die in der CMM diagnostizierten klinischen Blasentypen sind in Abb.3.4 dargestellt. Einen hyperreflexiven Detrusor hatten 82 Patienten (49%). Bei 59 Patienten (35%) lag zusätzlich ein spastischer Sphinkter vor (D+U+). Einen schlaffen Sphinkter mit hyperreflexivem Detrusor (D+U-) hatten 20 Patienten (12%). Die Kombination aus schlaffem Detrusor und spastischem Sphinkter (D-U+) zeigte sich in 31 Fällen (19%). Ein schlaffer Detrusor zusammen mit einem schlaffen Sphinkter (D-U-) konnte 27 Mal nachgewiesen werden (16%). 23 Patienten (14%) hatten eine normale Detrusor – und Sphinkterfunktion (DnUn). Die Funktion des Detrusors war bei drei Kindern (2%) normal, wobei der Sphinkter gleichzeitig spastisch war (Dn U+). Zwei Kinder (1,2%) hatten einen hyperreflexiven Detrusor, mit normaler Sphinkterfunktion (D+Un).

Ebenfalls zwei Kinder (1,2%) hatten einen normalen Sphinkter und einen schlaffen Detrusor (D-Un).

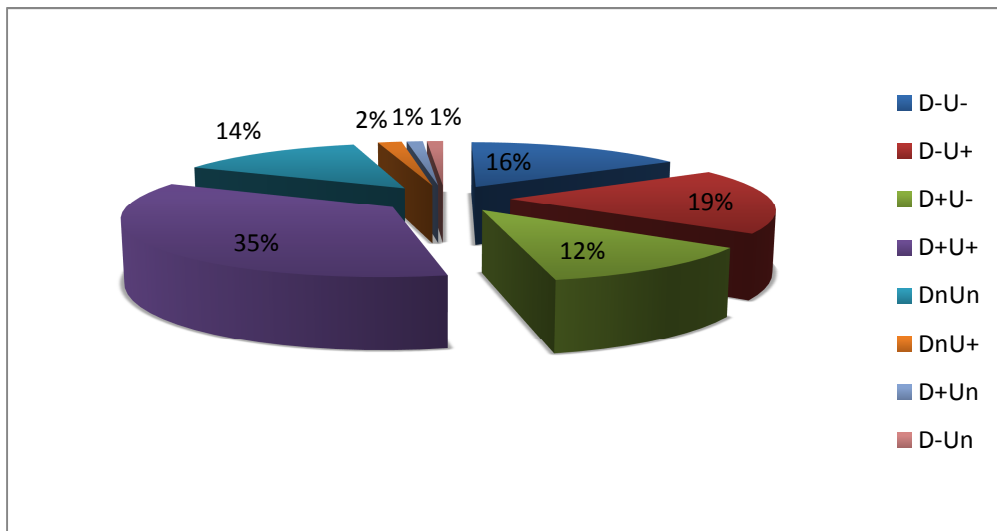


Abb. 3.4: Blasentypen nach klinisch-urodynamischer Klassifikation aller Patienten mit NBFS (n=167).

3.1.6 Risikofaktoren für den oberen Harntrakt

Risikofaktoren für eine Verschlechterung der Blasen- und Nierenfunktion sind ein spastischer Sphinkter in Kombination mit einem hyperaktiven Detrusor (D+U+), ein Leak-Point-Pressure > 40cm H₂O sowie ein Hostility Score > 5. Tabelle 3.5 zeigt die Anzahl der Patienten mit diesen Risikofaktoren zum Untersuchungszeitpunkt.

D+U+	N= 59 (35,2%)
LPP > 40mmHg	N= 63 (37,7 %)
Hostility Score > 5	N= 38 (22,8%)

Tab.3.5: Risikofaktoren für den oberen Harntrakt (hyperreaktiver Detrusor in Kombination mit spastischem Sphinkter (D+U+), Leak-Point-Pressure (LPP) > 40cmH₂O, Hostility Score > 5) und deren Vorkommen in unserer Gesamtpopulation (n=167).

3.2 Langzeitergebnisse der Patienten mit Myelomeningocele

3.2.1 Alters-und Geschlechtsverteilung

Aus der Gesamtgruppe von 115 MMC Patienten konnten 100 für die cystomanometrische Verlaufsstudie ausgewertet werden. 14 davon hatten nur eine CMM an unserer Klinik durchgeführt und mussten ausgeschlossen werden. Ein Patient verstarb frühzeitig aufgrund schwerer neurologischer Fehlbildungen. Somit konnte in die weitere Auswertung ein Patientenkollektiv von n=100 eingeschlossen werden. Das Kollektiv teilte sich in 56 Mädchen und 44 Jungen auf (Abb.3.5), die im Alter zwischen einem Monat und 20 Jahren waren (Median 4,4) (Abb.3.6). Die Verlaufs-CMM wurden im Alter von neun Monaten bis 26,9 Jahren (Median 9,9) (Abb.3.7) durchgeführt. Der Nachuntersuchungszeitraum lag zwischen drei und 274,8 Monaten (Median 68,4 Monate).

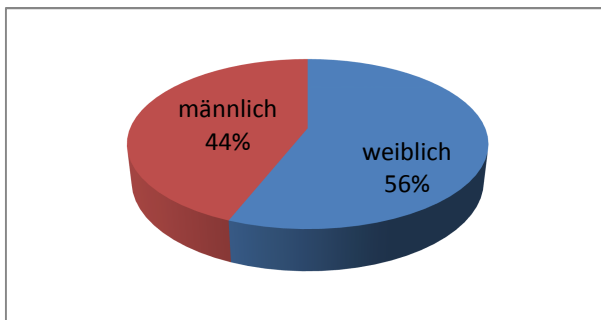


Abb. 3.5: Geschlechtsverteilung der Patienten mit MMC (n=100).

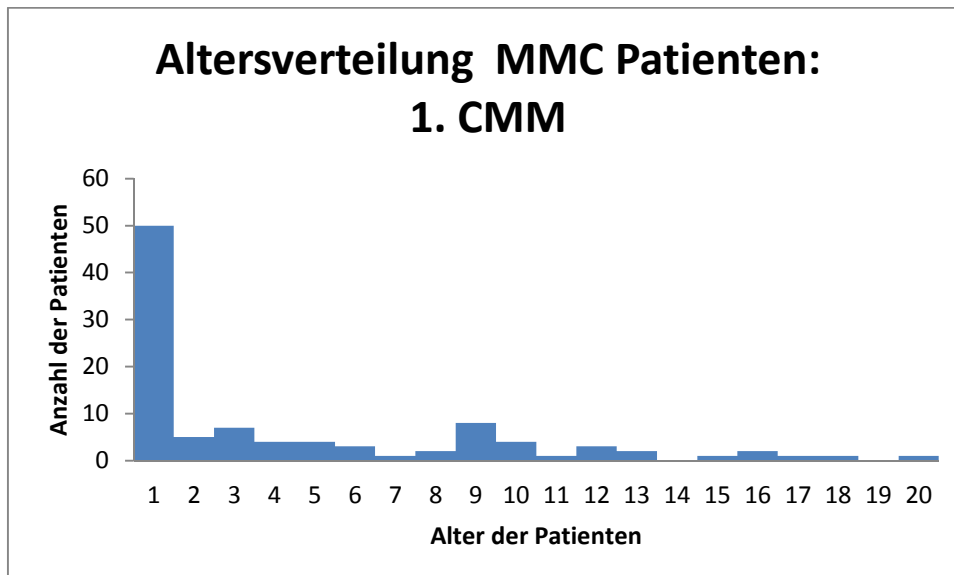


Abb.3.6: Altersverteilung in der Gruppe der MMC Patienten (n=100) zum Zeitpunkt der ersten Cystomanometrie. 50% der Patienten befanden sich im ersten Lebensjahr. Das Durchschnittsalter betrug 4,4 Jahre.

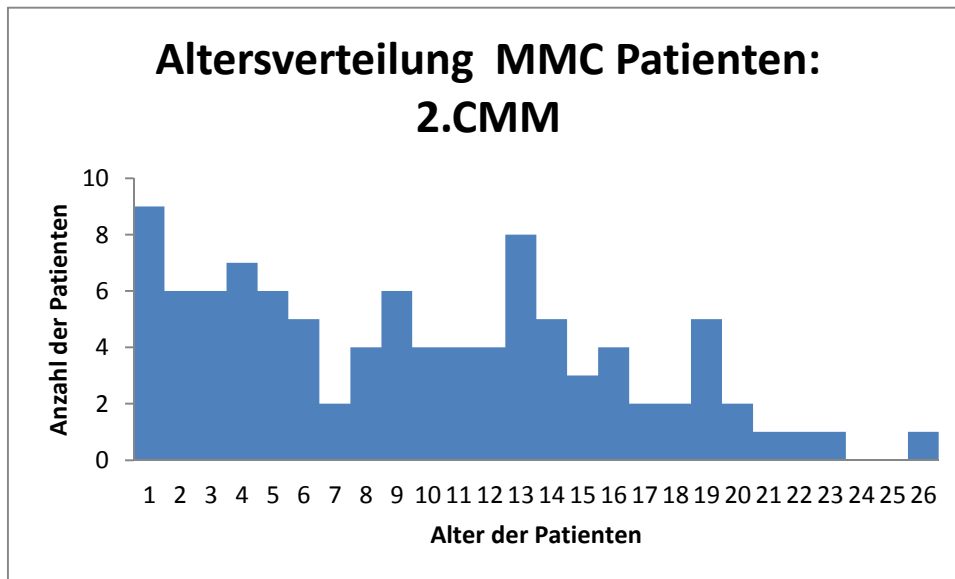


Abb.3.7: Altersverteilung in der Gruppe der MMC Patienten (n=100) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (2.CMM). Das mittlere Alter betrug 9,9 Jahre.

3.2.2 Diagnosen, Begleitdiagnosen und assoziierte Fehlbildungen

Abbildung 3.8 gibt einen Überblick über die Lokalisation der Spina bifida. Am häufigsten fand sich eine lumbosakrale Zelenlokalisierung (40%).

Insgesamt hatten 27 (27%) Patienten eine Spina bifida occulta, 73 (73%) eine Spina bifida aperta und 22 (22%) Patienten hatten spinale Lipome.

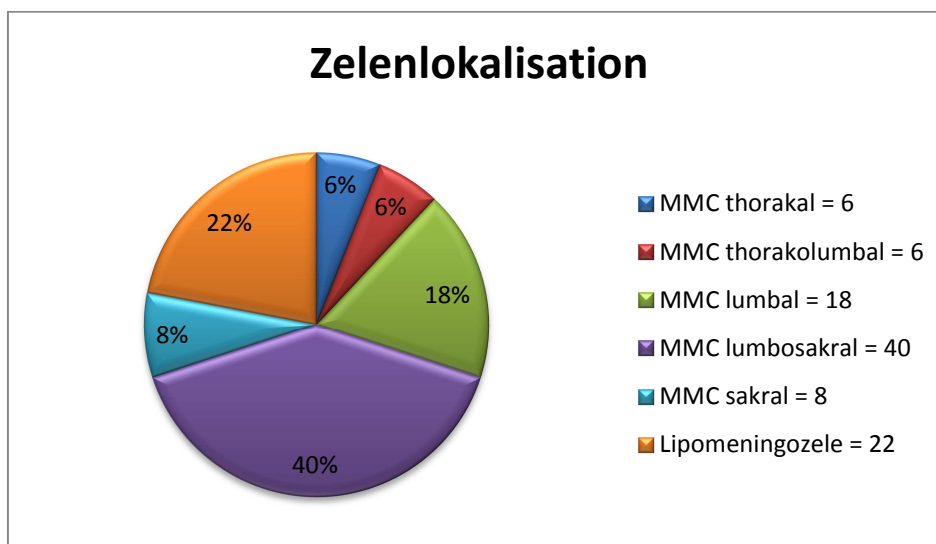


Abb.3.8: Lokalisation und Einteilung der dysraphischen Störung in der Gruppe der MMC Patienten (n=100).

Wie Abbildung 3.9 zeigt, konnten nahezu alle Begleitdiagnosen (VUR, UAST, eingeschränkte Nierenfunktion, rez. HWI, Inkontinenz), unabhängig davon ob sie bereits kongenital bestanden oder erworben waren, im Verlauf vermindert werden.

Zum Zeitpunkt der 1. CMM hatten 22 von 32 Patienten (69%) einen primären Reflux, 10 von 32 (31%) hatten einen sekundären Reflux. Bis zur Kontrolluntersuchung (2. CMM) sistierte der VUR bei fünf Patienten spontan, neun wurden operativ saniert, wobei 3 von 9 Patienten augmentiert wurden. Die Anzahl der Patienten mit einem Reflux minimierte sich insgesamt von 32% auf 18%.

Rezidivierende Harnwegsinfekte sowie Inkontinenz traten zum Zeitpunkt der ersten CMM bei 47% bzw. 61% der Patienten auf und konnten im Verlauf bis zur 2. CMM auf 23% bzw. 47% gesenkt werden. Ein Patient litt unter Urolithiasis.

Während des Untersuchungszeitraumes stieg die Anzahl der Kinder mit einer eingeschränkten Nierenfunktion von 16% auf 22% an. Ein Patient hatte ein erhöhtes Serumkreatinin und wurde terminal niereninsuffizient.

Assoziierte Fehlbildungen am Urogenitalsystem (UAST, Doppelnieren) wiesen 14 Kinder (14%) auf. Ein Patient mit einer UAST wurde diesbezüglich erfolgreich therapiert.

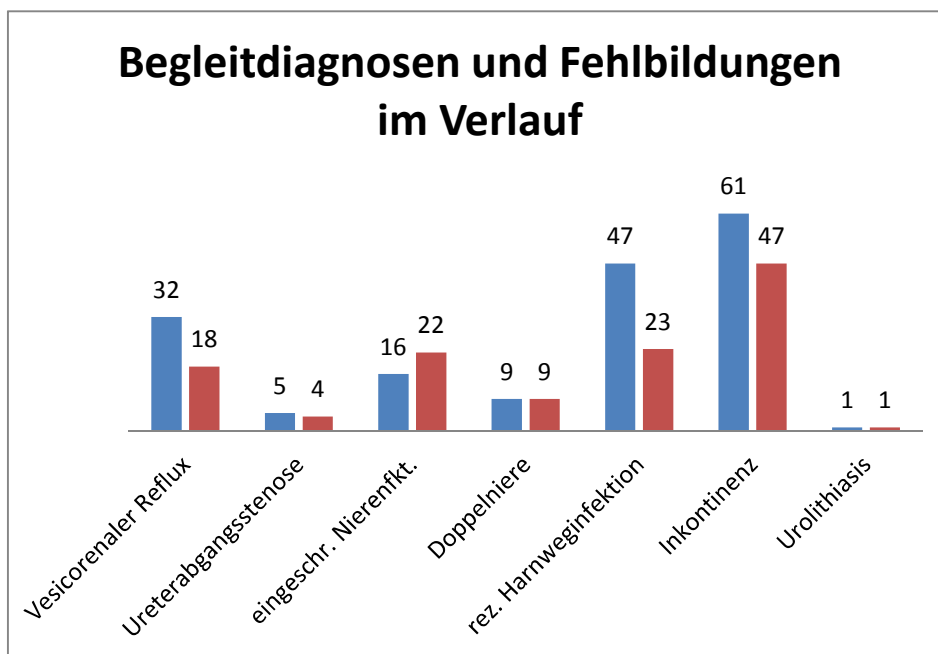


Abb.3.9: Art, Anzahl und Verlauf (Angaben in Prozent) der Begleitdiagnosen sowie assoziierten Fehlbildungen während der 1.(blau) und 2. (rot) Cystomanometrie in der Gruppe der MMC Patienten (n = 100).

3.2.3 Vergleich der urodynamischen Ergebnisse

3.2.3.1 Compliance, Kapazität, Leak-Point-Pressure

Compliance

Zum Zeitpunkt der 1.CMM fanden wir 42 Patienten (42%) mit einem hyperreflexiven Detrusor bzw. einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD), 61 (61%) hatten eine verminderte, 39 (39%) eine normale und keiner (0%) eine erhöhte Blasencompliance.

Nierenfunktionseinschränkungen traten mit ähnlich hohen Werten sowohl bei vorliegender Detrusorhyperreflexie als auch verminderter wie normaler Compliance auf. Ähnliche Zahlen wurden ebenfalls in Bezug auf das Refluxgeschehen ermittelt.

Die Anzahl der Patienten mit einem Reflux war nahezu doppelt so hoch wie die der Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion. Die meisten Patienten hatten trotz einer DSD oder verminderten Compliance eine normale Nierenfunktion und wiesen keinen VUR auf (Tab.3.6, Abb.3.10, Abb.3.11).

MMC Patienten	D+ / DSD (n = 42)	Compliance vermindert (n = 61)	Compliance normal (n = 39)	Compliance erhöht (n = 0)
Nierenfkt eingeschränkt n (%)	6 (14)	10 (16)	7 (18)	0
VUR n (%)	13 (31)	19 (31)	13 (33)	0
Nierenfkt.normal/ kein VUR n (%)	23 (55)	32 (52)	19 (49)	0

Tab.3.6: Korrelation des Blasenverhaltens (Detrusorhyperreflexie bzw. DSD, Compliance) in Bezug auf den oberen Harntrakt (VUR, normale und eingeschränkte Nierenfunktion) zum Zeitpunkt der 1.CMM in der Gruppe der MMC Patienten.

Tabelle 3.7, Abb.3.10 und Abb.3.11 zeigen die Entwicklung des Blasendehnungsverhaltens und des Detrusors in Bezug auf den oberen Harntrakt zum Zeitpunkt der 2.CMM bzw. im Vergleich zu beiden Untersuchungszeitpunkten.

Die Anzahl der Patienten mit einer Detrusorhyperreflexie bzw. DSD nahm in der zweiten Messung um 5% zu. In 17 Fällen (17%) normalisierte sich die Dehnbarkeit der Harnblase (Compliance), ein Patient entwickelte eine erhöhte Compliance. Die Refluxzahlen und renalen Funktionseinschränkungen sanken allen Gruppen. Auch im Verlauf überwog die Patientengruppe mit einer normalen Nierenfunktion und ohne Refluxgeschehen.

MMC Patienten	D+ / DSD (n = 47)	Compliance vermindert (n = 43)	Compliance normal (n = 56)	Compliance erhöht (n = 1)
Nierenfkt. eingeschränkt n (%)	6 (13)	5 (12)	9 (16)	0
VUR n (%)	10 (21)	7 (16)	6 (11)	0
Nierenfkt.normal/ keinVUR n (%)	31 (66)	31 (72)	41 (73)	1 (1)

Tab.3.7: Korrelation des Blasenverhaltens (Detrusorhyperreflexie bzw. DSD, Compliance) in Bezug auf den oberen Harntrakt (VUR, eingeschränkte und normale Nierenfunktion) zum Zeitpunkt der 2.CMM in der Gruppe der MMC Patienten.

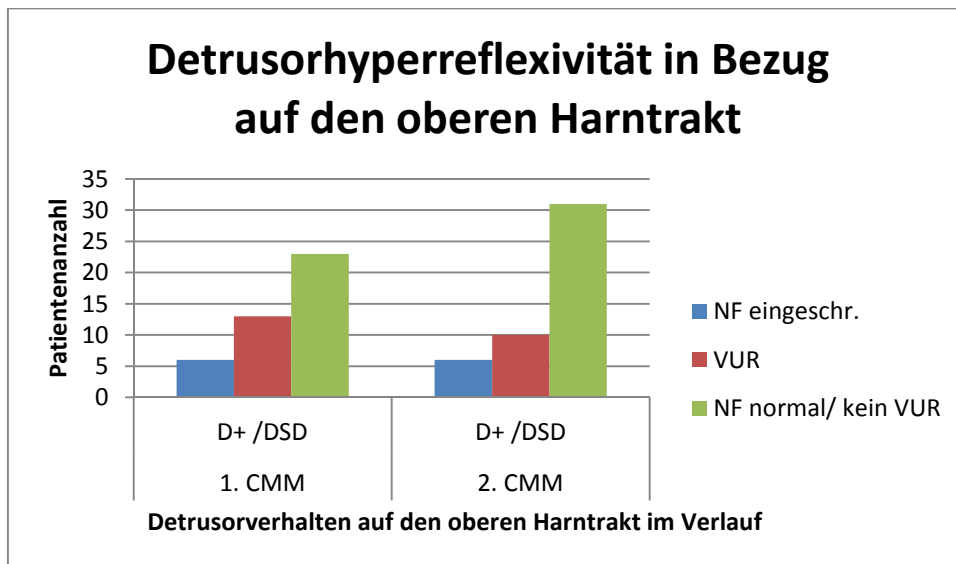


Abb.3.10: Entwicklung der Detrusorhyperreflexivität (D+/DSD) in Bezug auf den oberen Harntrakt (vesicoureterorenenaler Reflux (VUR), eingeschränkte und normale Nierenfunktion (NF)): Angabe der Patientenanzahl mit D+/DSD zum Zeitpunkt der 1. und 2. CMM in der Gruppe der MMC Patienten.

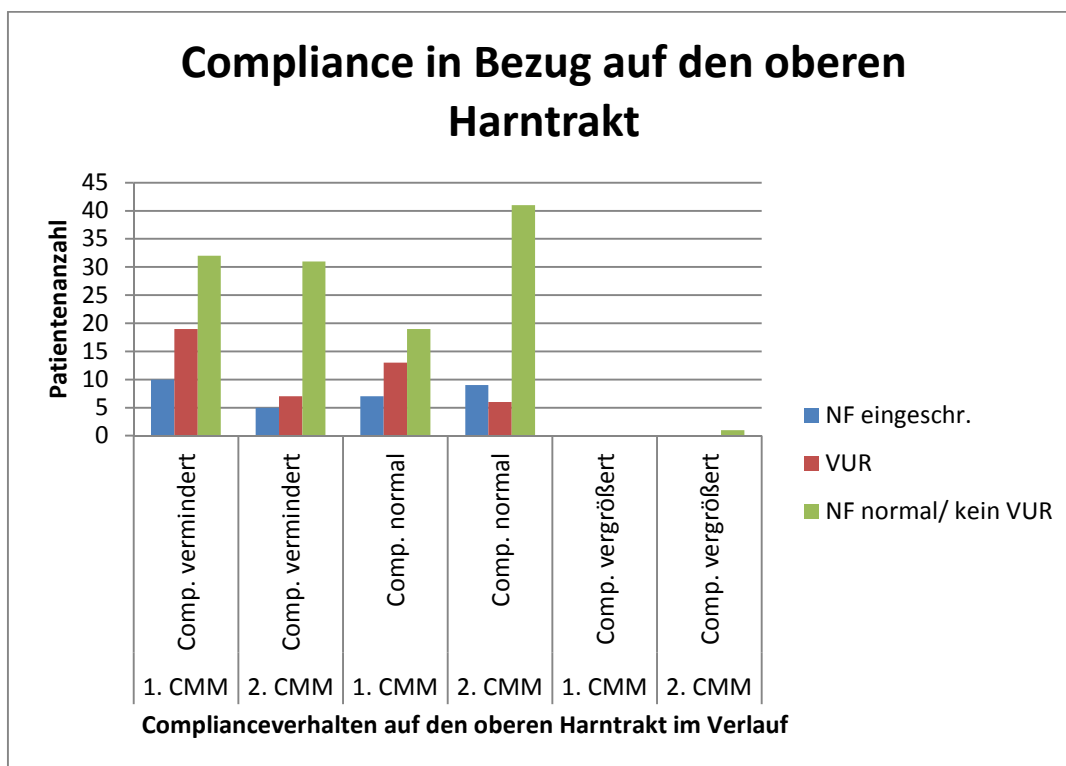


Abb.3.11: Entwicklung des unterschiedlichen Blasendehnungsverhaltens (Compliance) in Bezug auf den oberen Harntrakt (vesicoureterorenenaler Reflux (VUR), eingeschränkte und normale Nierenfunktion (NF)): Angabe der Anzahl an Patienten zum Zeitpunkt der 1. und 2. CMM in der Gruppe der MMC Patienten.

Kapazität

Zum Zeitpunkt der 1.CMM war die gemessene Kapazität der Harnblase (prozentual bezogen auf die Altersnorm) bei 44% der Patienten vermindert, 38% hatten eine normale und 18% eine vergrößerte Kapazität.

Renale Läsionen konnten vermehrt bei eingeschränkter und normaler Kapazität nachgewiesen werden (16%). Das Auftreten eines VUR wurde hauptsächlich bei normaler (37%) und vergrößerter (39%) Kapazität gemessen. Die meisten Patienten hatten einen normalen oberen Harntrakt (Tab.3.8, Abb.3.12).

MMC Patienten	Kapazität vermindert (n = 44)	Kapazität normal (n = 38)	Kapazität vergrößert (n = 18)
Nierenfkt. eingeschr. n (%)	7 (16)	6 (16)	2 (11)
VUR n (%)	11 (25)	14 (37)	7 (39)
Nierenfkt.normal/ kein VUR n (%)	26 (59)	18 (47)	9 (50)

Tab.3.8: Verteilung der Blasenkapazität in Korrelation zu Nierenfunktion und vesikoureterorenalem Reflux (VUR) zum Zeitpunkt der 1.CMM in der Gruppe der MMC Patienten (n=100).

Trotz steigender Anzahl an Patienten mit einer verminderten Blasenkapazität (48%), konnte bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in dieser Gruppe die Anzahl der Patienten mit einem Refluxgeschehen um 10% gesenkt werden. Gleichzeitig wurden vermehrt renale Läsionen (9%), in Korrelation zu einer verminderten Blasenkapazität, beobachtet. Der Anteil der Patienten mit einer vergrößerten Kapazität stieg im Vergleich zur Voruntersuchung um 7% an, im Gegenzug dazu sank die Anzahl der Patienten mit einer normalen Kapazität um 11%. Ein normaler oberer Harntrakt überwog auch in der 2.CMM (Tab.3.9, Abb.3.12).

MMC Patienten n= 100	Kapazität vermindert (n = 48)	Kapazität normal (n = 27)	Kapazität vergrößert (n = 25)
Nierenfkt. eingeschr. n (%)	12 (25)	2 (8)	5 (20)
VUR n (%)	7 (15)	6 (22)	5 (20)
Nierenfkt.normal/ kein VUR n (%)	29 (60)	19 (70)	15 (60)

Tab.3.9: Verteilung der Blasenkapazitäten in Korrelation zu Nierenfunktion und vesikoureterorenalem Reflux (VUR) zum Zeitpunkt der 2.CMM in der Gruppe der MMC Patienten (n=100).

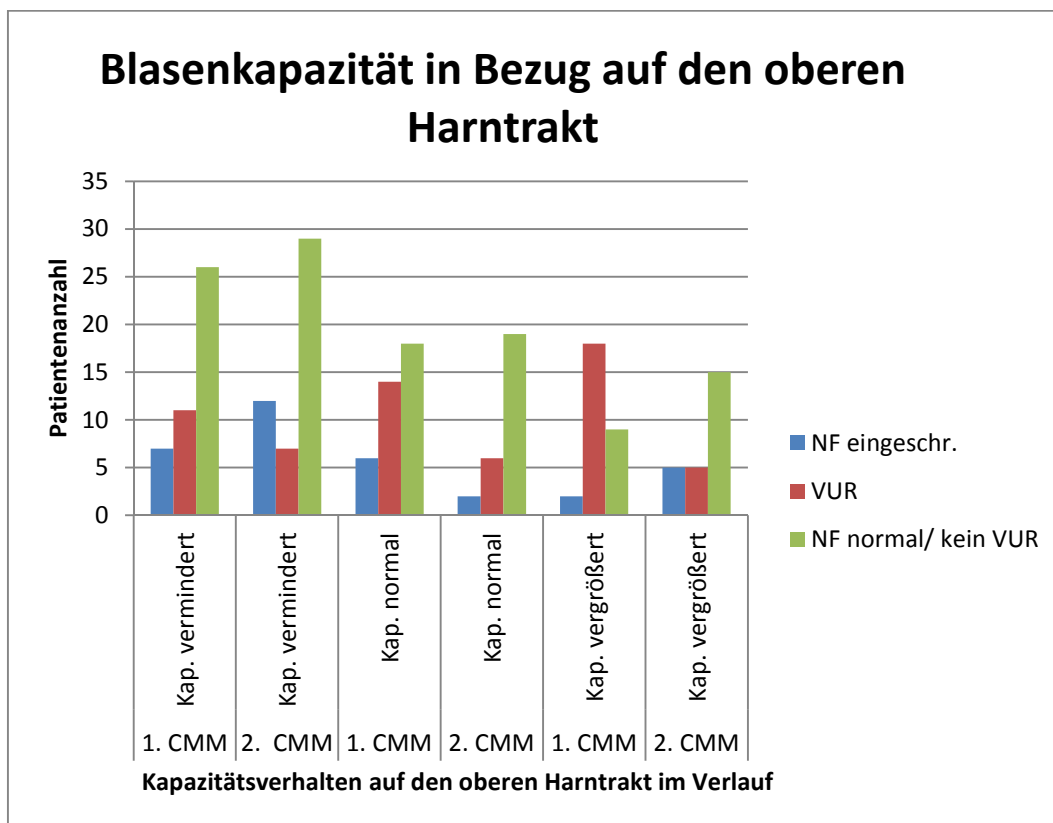


Abb. 3.12: Entwicklung der Blasenkapazität in Bezug auf den oberen Harntrakt (vesicoureterorenenaler Reflux (VUR), eingeschränkte und normale Nierenfunktion): Anzahl an Patienten zum Zeitpunkt der 1. und 2. CMM in der Gruppe der MMC Patienten.

Leak-Point-Pressure (LPP)

Abbildung 3.13 zeigt die Entwicklung des LPP zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Cystomanometrie. Drücke > 40cm H₂O stellen für den oberen Harntrakt ein Risiko dar. Die Anzahl der Patienten mit einem LPP > 40cmH₂O minimierte sich im Verlauf um 16%.

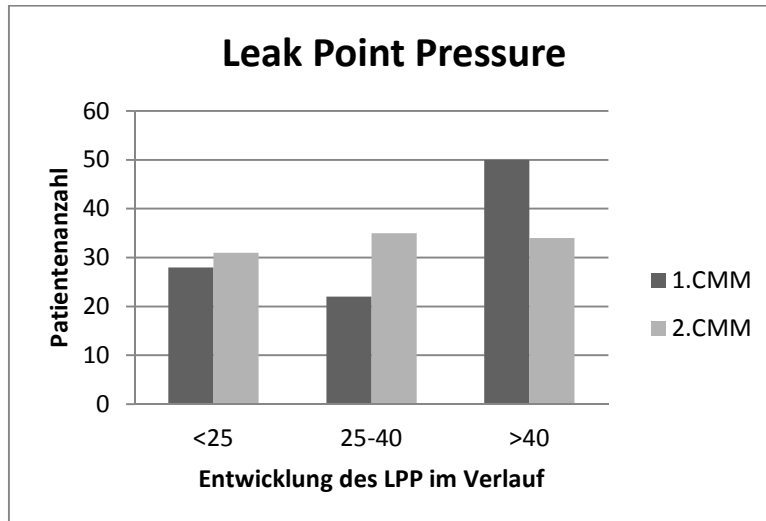


Abb.3.13: Vergleich der Entwicklung des Leak Point Pressure (LPP) in der Gruppe der MMC Patienten zum Zeitpunkt der 1. und 2. CMM. Als risikogefährdend für den oberen Harntrakt gelten Drücke > 40cmH₂O, diese Gruppe konnte im Verlauf um 16% minimiert werden.

Wie Tab.3.10 und Abb.3.14 zeigen, korrelierte zum Zeitpunkt der 1.CMM eine eingeschränkte Nierenfunktion (18%) mit einem erhöhten LPP > 40cm H₂O. In Bezug auf den VUR wurde keine Korrelation zum LPP festgestellt. Die Gruppe mit einem risikoärmeren LPP (<40cmH₂O) war um 6% größer als die mit einem erhöhten LPP.

MMC Patienten	LPP < 40 cm H ₂ O (n = 50)	LPP > 40 cm H ₂ O (n = 50)
Nierenfkt. eingeschränkt n (%)	7 (14)	9 (18)
VUR n (%)	18 (36)	14 (28)
Nierenfkt. normal/ kein VUR n (%)	25 (50)	27 (54)

Tab.3.10: Korrelation des LPP in der Gruppe der MMC Patienten (n=100) mit Pathologien des oberen Harntrakts (VUR, eingeschränkte Nierenfunktion, normaler oberer Harntrakt) zum Zeitpunkt der 1.CMM.

Im Verlauf bis zur 2.CMM konnte in 16 Fällen (16%) ein risikogefährdender LPP dauerhaft unter 40cmH₂O gesenkt werden. Dennoch verschlechterte sich die Nierenfunktion bei Vorliegen eines risikoärmeren LPP (Vgl. Tab.3.10, Tab.3.11).

Insgesamt konnte die Anzahl der Patienten mit einem Reflux gesenkt werden, der höhere Anteil (20%) trat bei geringerem LPP auf.

Unabhängig der LPP Höhe hatten die meisten Patienten einen normalen oberen Harntrakt (Tab.3.11, Abb.3.14).

MMC Patienten	LPP < 40 cm H₂O (n = 66)	LPP > 40 cm H₂O (n = 34)
Nierenfkt. eingeschränkt n (%)	15 (23)	7 (21)
VUR n (%)	13 (20)	5 (15)
Nierenfkt. normal/ kein VUR n (%)	38 (57)	22 (64)

Tab.3.11: Korrelation des LPP in der Gruppe der MMC Patienten (n=100) mit den Pathologien des oberen Harntrakts (VUR, eingeschränkte Nierenfunktion, normaler oberer Harntrakt) zum Zeitpunkt der 2.CMM.

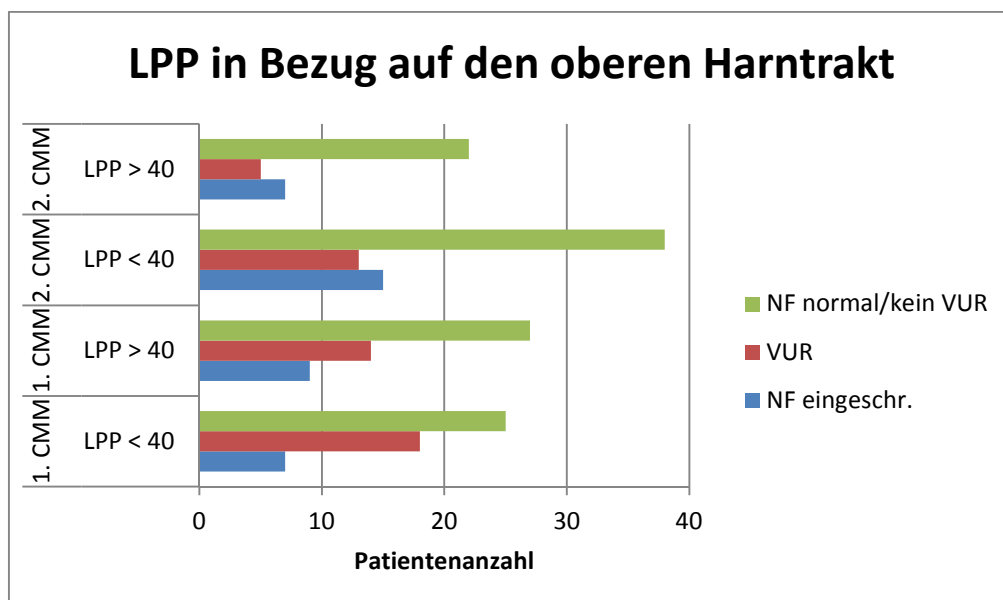


Abb. 3.14: Korrelation des LPP in der Gruppe der MMC Patienten in Bezug auf die Pathologien des oberen Harntrakts (VUR, eingeschränkte und normale Nierenfunktion) während der 1. und 2. CMM im Vergleich.

3.2.3.2 Sensibilität und Miktion

Während der Blasenfüllung gaben initial 32%, im Verlauf 43% der Patienten an, einen Harndrang zu verspüren. Instabile Detrusorkontraktionen wurden zu beiden Zeitpunkten bei etwa jedem zweiten Patienten nachgewiesen. Bis zum zweiten Untersuchungszeitpunkt kam es in 3% zu einem Anstieg der Kontraktionen (Tab.3.12).

n = 100 (%)	1.CMM	2.CMM
Harndrang	32 (32%)	43 (43%)
Instabiler Detrusor	48 (48%)	51 (51%)

Tab.3.12: Vergleich und Entwicklung von Sensibilität und autonomer Detrusorkontraktionen in der Gruppe der MMC Patienten (n=100).

Abbildung 3.15 veranschaulicht das Miktionsverhalten im Vergleich beider CMM. Es zeigte sich im Verlauf ein Anstieg von 20% Patienten, die nicht miktionieren konnten. Ebenfalls kam es zu einer Zunahme des dyssynergen Miktionsverhaltens um 4%. Eine normale Miktion gelang bei der zweiten CMM nur noch in 11% im Vergleich zu 27% in der ersten CMM. Die Anzahl der Patienten, die mit Bauchpresse ihre Harnblase entleeren konnten, sank um 6%. Tröpfelnder Urinverlust verminderte sich bei 3% der Patienten.

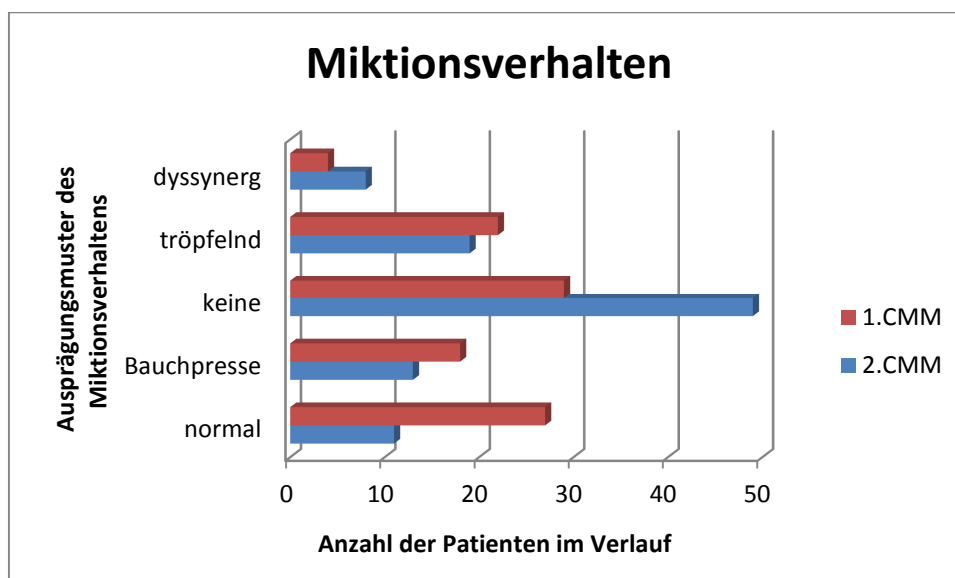


Abb.3.15: Vergleich des Miktionsverhaltens in der Gruppe der MMC Patienten zwischen den beiden Cystomanometrien. Die größte Veränderung mit einem Anstieg von 20% fiel in der Gruppe der Patienten ohne Miktion auf.

3.2.3.3 Klinische Klassifikationen der Blasentypen

Innerhalb der Gruppen gab es eindeutige Verschiebungen der Blasenstörungsmuster, die in Abb.3.16 dargestellt sind. Insgesamt wiesen 28% der Patienten eine Veränderung des neurogenen Blasenfunktionsmusters auf. In beiden Messungen war der häufigste Blasenstörungstyp die Kombination aus einem hyperreflexiven Detrusor und Sphinkter (D+U+). Die Anzahl dieser Gruppe reduzierte sich bis zur Nachfolgeuntersuchung um 3 %.

Das größte Ausmaß an Veränderung zeigte sich mit 8% bei Vorliegen eines spastischen Detrusors zusammen mit einem schlaffen Sphinkter (D+U-).

Normale Blasenfunktionswerte wiesen primär 13%, im Verlauf 10% der Kinder auf.

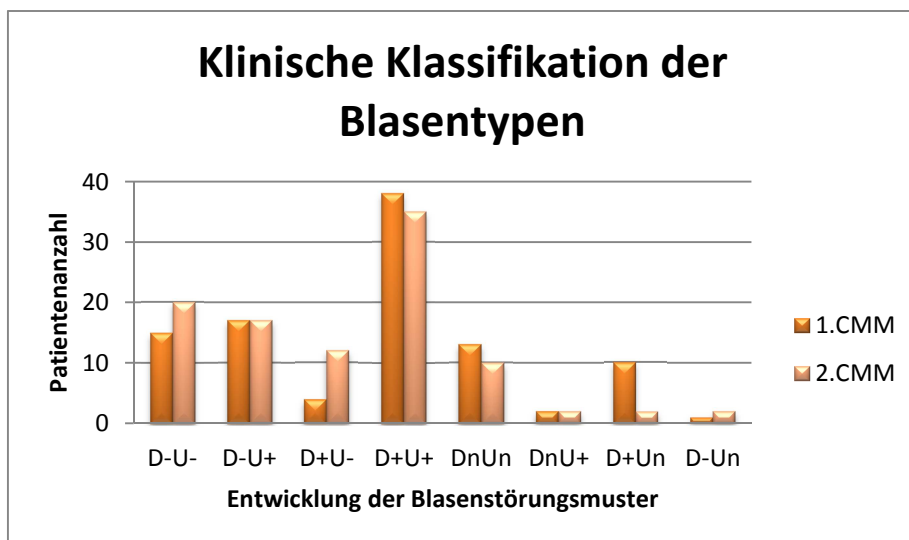


Abb.3.16: Klinische Einteilung der Blasentypen aller MMC Patienten (n=100) zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Insgesamt veränderten sich 28% der Störungsmuster im Verlauf.

3.2.2.4 Modifizierter Hostility Score

Die Parameter des modifizierten Hostility Scores wurden in Kapitel 1.5.5 besprochen. Abbildung 3.17 zeigt dessen Verlauf im Vergleich an. Insgesamt bestand eine Abnahme eines erhöhten Risikos für eine eingeschränkte Nierenfunktion von 25% auf 17%.

Von den 25% mit einem Score > 5 (1.CMM) hatten 10% einen VUR und 6% gleichzeitig eine eingeschränkte Nierenfunktion. Insgesamt wurde bei 38% aller Patienten mit einer Nierenfunktionsminderung (n=16) ein Score > 5 festgestellt.

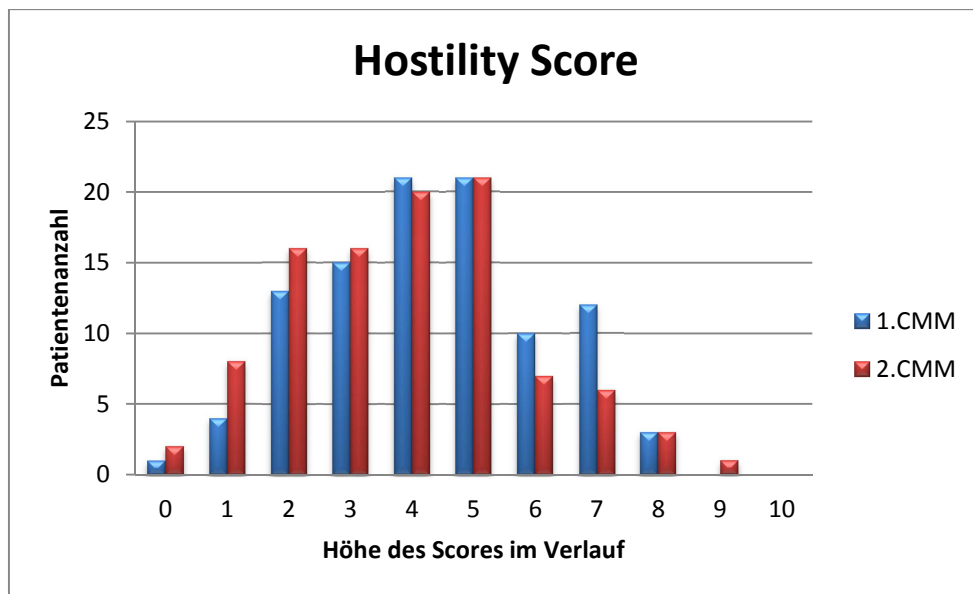


Abb.3.17: Modifizierter Hostility Score von 0–10 zum Zeitpunkt der 1. und 2. CMM in der Gruppe der MMC Patienten.

In 3% konnte der Hostility Score nicht verbessert werden und blieb >5 . In den übrigen 22 Fällen konnte das Risiko verringert werden.

Die verbleibenden 17% (2.CMM) setzten sich aus den drei bestehenden Patienten (3%) mit einem initialen Score >5 und 14 (14%) neu ermittelten zusammen.

Von den 17% mit einem Score >5 hatten 5 Patienten (29%) einen VUR, 3 (18%) eine gleichzeitige Nierenfunktionsminderung und 1 Patient (6%) hatte eine isolierte Niereninsuffizienz.

3.2.4 Therapeutische Maßnahmen

Konservative wie operative Therapiestrategien wurden im Verlauf bis zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (2.CMM) vermehrt angewandt.

Die Anzahl an Patienten, die mittels CIC ihre Harnblase entleerten, stieg um 38% an. 30% mehr Patienten erhielten im Verlauf eine zusätzliche anticholinerge Medikation (Tab.3.13).

N=100 (%)	1.CMM	2.CMM
CIC	32 (32%)	70 (70%)
Anticholinergika	13 (13%)	43 (43%)

Tab.3.13:Verlauf des intermittierenden Einmalkatheterismus und der anticholinergen Therapie zum Zeitpunkt der 1.und 2. CMM in der Gruppe der Patienten mit MMC. Beide therapeutischen Interventionen zeigen einen deutlichen Anstieg im Verlauf.

Bis zur 1.CMM wurden insgesamt 31 operative Eingriffe durchgeführt. Bis zum Zeitpunkt der 2. CMM stieg die Anzahl der Operationen auf 49 an. Die häufigste Operation stellte die Botox- Injektion in den Detrusormuskel dar. Abbildung 3.18 gibt einen Überblick über die Häufigkeit und Art der erfolgten Eingriffe.

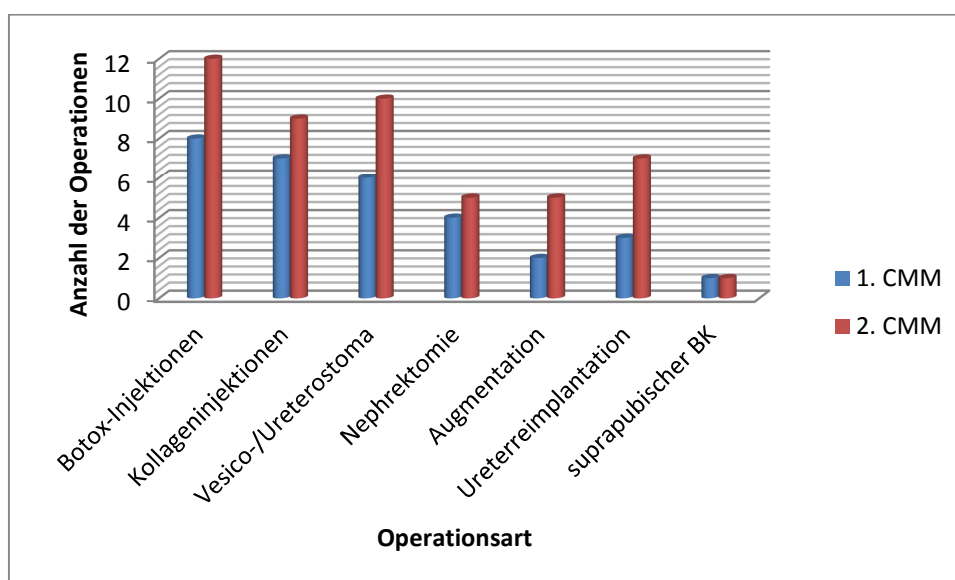


Abb.3.18:Vergleich von Art und Anzahl der erfolgten Operationen zum 1. und 2. Untersuchungszeitpunkt (CMM) in der Gruppe der MMC Patienten.

3.2.5 Ergebnisse der telefonischen Befragung

3.2.5.1 Anzahl und Altersverteilung

83 der 100 MMC Patienten nahmen an dem durchgeführten Telefoninterview teil. Die restlichen 17 waren aufgrund fehlender Adressdaten oder eines Wohnungswechsels nicht erreichbar. Das Alter der Patienten betrug zum Befragungszeitpunkt (Januar 2010) im Median 14,2 Jahre (Range: 2,4- 33,3). Zwischen der letzten Cystomanometriemessung und dem Telefonat lagen im Mittel 4,2 Jahre (Range: 0,1- 13,3).

3.2.5.2 Kontinenz und konservative Therapie

Die absolute Kontinenzrate (vgl.S.27) stieg weiterhin an, auf insgesamt 73,5%. Eine anticholinerge Therapie wurde in 53% durchgeführt. Zusätzlich erhielten 8,4% eine antibiotische Dauerprophylaxe (Tab.3.14).

Konservative Therapie und Kontinenz	n = 83	%.....
Kontinenz	61	73,5
CIC	66	79,5
Anticholinergika	44	53,0
AB- Dauerprophylaxe	7	8,4

Tab.3.14: Entwicklung der Kontinenzrate und der konservativen Therapien in der Gruppe der MMC Patienten zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung (n=83) (Stand Januar 2010).

3.2.5.3 Vergleich der Komplikationen

Abbildung 3.19 stellt die wichtigsten Komplikationen (VUR, rez. HWI, Inkontinenz, eingeschränkte Nierenfunktion) im Verlauf dar. Zu jedem Zeitpunkt minimierte sich die Anzahl der Refluxpatienten. Zwischen der 2.CMM und dem Telefonat erfolgten keinerlei Antireflux-Operationen. 5 Patienten erhielten zusätzlich Botox-Injektionen in den Detrusormuskel. Trotz antibiotischer Dauerprophylaxe bekamen vier Patienten (10%) rezidivierend Harnwegsinfekte. Die Inkontinenz nahm um weitere 20% ab. Bei sechs Patienten mit fortwährender Inkontinenz erfolgte ein erfolgloser operativer Eingriff am Harntrakt. Die Anzahl der Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion verbesserte sich gemäß Patientenangaben bei 5 Kindern (2%) und sank somit auf 20% ab. Dies konnte diagnostisch allerdings nicht verifiziert werden.

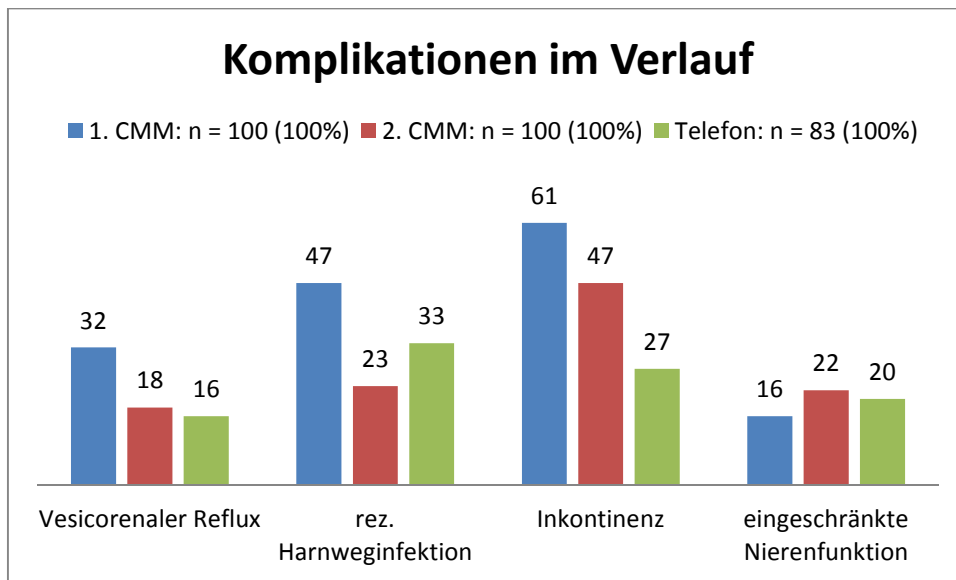


Abb.3.19: Anzahl der Komplikationen (Angabe in %) in der Gruppe der MMC Patienten zum Zeitpunkt der 1.CMM (blau), 2.CMM (rot) und in der telefonischen Befragung (grün).

IV. Diskussion

Ziel vorliegender Studie war, den Stellenwert der urologischen Langzeitbetreuung von Kindern mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen darzustellen. Hierfür wurden die urodynamischen und radiologischen Befunde aller Patienten mit NBFS, die zwischen 1998 und 2008 an der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals untersucht und behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Insgesamt lagen die vollständigen Daten von 167 Patienten im Alter zwischen 1 Monat und 26,9 Jahren vor. Die Ergebnisse aller Patienten mit der Diagnose einer Myelomeningocele (n=115) wurden im zweiten Teil der Arbeit gesondert als Langzeitvergleich dargestellt.

Eine direkt vergleichbare Studie dieser Art ist nach unserem Wissen bisher nicht beschrieben. In der Literatur finden sich entweder Studien, die die Epidemiologie, Begleitdiagnosen und urodynamischen Ergebnisse von Kindern mit NBFS behandeln oder andere Arbeiten, die Hauptaugenmerk auf die Risikofaktoren und deren Einfluss auf den oberen Harntrakt legen. In vorliegender Studie beschreiben wir jedoch die Kombination aus all diesen Aspekten an zwei verschiedenen Populationen.

4.1. Ursachen neurogener Blasenfunktionsstörungen im Kindesalter

Neurogene Blasenfunktionsstörungen werden durch angeborene oder erworbene Krankheiten des Nervensystems verursacht. Als weltweit führende kongenitale Ursache NBFS wird die MMC angegeben [2, 7, 20, 25, 32, 82, 87, 101]. Obwohl die gesamte Wirbelsäule betroffen sein kann, stellt ein lumbosakraler Querschnitt mit 40-50% die häufigste Lokalisation dar [7, 41, 79].

Alternativ verursachen andere Formen dysraphischer Hemmungsfehlbildungen (caudales Regressionssyndrom (CRS), Tethered-Cord-Syndrom (TC)), seltene angeborene Erkrankungen (Prune-Belly-Syndrom) oder erworbene Krankheiten (Tumor, Traumata) neurogene Blasenstörungen im Kindesalter.

Olandoski et al [82] untersuchten 58 Kinder hinsichtlich der Epidemiologie der neurogenen Blase und beschrieben in 82,8% eine MMC, in 12,1% ein CRS, in 3,4% ein Teratom und in 1,7% eine schlaffe Parese als Ursache der NBFS.

Cass et al [20] untersuchten ebenfalls 413 Patienten mit NBFS und fanden 78% mit einer MMC, 11,3% mit traumatischer Genese, 4,3% mit einem CRS und in 3,3% seltene -nicht näher definierte- neurologische Erkrankungen als Ursache.

Vergleichbare Ergebnisse konnten auch in unserer Arbeit ermittelt werden. Die häufigste Genese der NBFS war mit 77% eine dysraphische Hemmungsfehlbildung (MMC= 69%, CRS=4%, TC=4%), 13% der Kinder hatten einen Tumor, in 4% trat die Blasenstörung nach einem traumatischen Querschnitt auf und in 2% war ein Prune-Belly-Syndrom der verantwortliche Grund.

Hinsichtlich der Zelenlokalisierung trat ein lumbosakraler Querschnitt mit 40% am häufigsten auf, womit wir die Angaben aus der Literatur ebenfalls bestätigen konnten.

4.2 Assoziierte Fehlbildungen

Bereits 1962 wies Roberts [91] in einer groß angelegten Studie mit 140 MMC Patienten an verschiedenen Krankenhäusern in England nach, dass kongenital bedingte NBFS gehäuft mit weiteren urogenitalen Anomalien auftreten (Hufeisenniere, Nierenaplasie, Doppelanlage der Niere, primäre UAST, Hypospadie, Urethralstenose oder -klappen). In Sheffield wurden in dieser Studie von Roberts 17,8% zusätzliche Anomalien, in Dublin und Edinburgh sogar 25,6% ausfindig gemacht [91].

Knapp 40 Jahre später ermittelten auch Goepel et al [41] in 10,1% anderweitige Fehlbildungen am Harntrakt bei Vorliegen einer MMC als Grunderkrankung.

Ähnlich hohe Zahlen recherchierten wir in unserer Arbeit. Insgesamt wiesen 18 von insgesamt 167 Kindern (11,8%) zusätzliche urologische Fehlbildungen (5 UAST, 13 Doppelnierenanlagen) auf. Davon hatten 14 Kinder (78%) eine MMC als Grunderkrankung. Hierbei ist zu bedenken, dass diese Fehlbildungen und die damit verbundenen operativen Eingriffe, den Harntrakt ferner schädigen können.

4.3 Urologische Begleitdiagnosen

4.3.1 Harnwegsinfektionen

Das rezidivierende Harnwegsinfektionen als signifikanter Parameter für eine sich verschlechternde Nierenfunktion gelten, ist 1998 durch Moser et al [76] gut dokumentiert worden. Selbst ohne Vorliegen NBFS treten bei 0,5-1% der Jungen und bei 3-5% der Mädchen Infekte auf. Da neurogene Blasenstörungen häufig mit einer funktionellen Obstruktion und daraus resultierendem Restharn einhergehen, steigt das Risiko eines HWI maximal an und die Inzidenzen liegen deutlich über denen der Allgemeinbevölkerung [10].

Ottolini et al [85] untersuchten retrospektiv die Akten von 207 MMC Patienten zwischen 8 und 17 Jahren und machten 35% mit rezidivierenden HWI aus. Auch Thorup et al [111] gaben in ihrer Arbeit 31% HWI an.

Bei Vorliegen eines CRS oder einer traumatisch bedingten Blasenstörung fanden Romero Culleres et al und Emami-Naeini et al [30, 92] sogar HWI Inzidenzen zwischen 72-74%.

Sowohl unsere Gesamtkollektiv Ergebnisse als auch die, der MMC Gruppe, ergaben erfreulicherweise deutlich geringere HWI Inzidenzzahlen als in der Literatur beschrieben sind. Lediglich bei 35 Kindern des Gesamtkollektivs (21%) traten HWI auf. In der MMC Gruppe vermerkten wir bis Studienende eine Abnahme der HWI um 24%, so dass schlussendlich noch 23% der Patienten rezidivierende Blasenentzündungen angaben.

4.3.2 Vesicoureterorenaler Reflux (VUR)

Das Auftreten eines VUR ist ein bekanntes Problem im Kindesalter. In der Normalbevölkerung wird die Refluxinzidenz mit 0,5-1% angegeben [32, 110].

Bei Vorliegen eines Neuralrohrdefekts weisen jedoch bereits 30% der Neugeborenen einen VUR auf. Bis zum Schulkind Alter (5-7 Jahre) steigt die Anzahl sogar auf 31-46% an [17, 111, 113, 114].

Besonders durch die Kombination eines VUR zusammen mit Harnwegsinfektionen können Nierenparenchymnarben entstehen, die letztendlich renale Funktionseinschränkungen bedingen [54]. Wie wir in unserer Studie zeigen konnten, lassen sich durch konsequente Verlaufsdiagnostik und therapeutische Interventionen die

Inzidenzen jedoch deutlich reduzieren. Da die Behandlungsstrategie von Alter und Schweregrad des Refluxes abhängig ist, muss die Entscheidung für die jeweilige Therapie individuell getroffen werden [50, 118].

Ural et al [114] gaben in ihrer Arbeit bei einem Kollektiv von 340 Kindern mit NBFS (Median = 6,5 Jahre), initial 155 Kinder (46%) mit einem VUR an. Nach einer 10-jährigen Verlaufsbeobachtung dokumentierten sie eine 40%ige Abnahme der Refluxrate. Die jeweiligen Behandlungsstrategien wurden nicht näher erläutert.

Auch Flood et al [33] beobachteten die Entwicklung des VUR von 209 Patienten mit Myelodysplasien über 4,5 Jahre. Von anfänglich 57 Kindern (27%) hatten nach erfolgten konservativen und operativen Therapien noch 26 (12%) einen nachgewiesenen VUR. Sie konnten demnach bei 55% ihrer Patienten Refluxfreiheit erreichen.

In unserer MMC Gruppe hatten initial 32% und zum Zeitpunkt der 2.CMM noch 18% einen persistierenden Reflux. Somit konnten wir innerhalb des mittleren Untersuchungszeitraumes von 5,7 Jahren bei 14 MMC Patienten (44%) Refluxfreiheit erreichen. Davon sistierten 36% unter konservativen Therapien (spontan, CIC, AC, antibiotische Prophylaxe) und 64% wurden operativ mittels Ureterreimplantation, endoskopischer Refluxkorrektur (SCIN mit Deflux®) oder Blasenaugmentation korrigiert. Verglichen mit den Angaben aus der Literatur erzielten wir sehr zufriedenstellende Ergebnisse.

In unserem Gesamtkollektiv (Median = 7,9 Jahre) hatten zum Untersuchungszeitpunkt 33 Kinder (19,8%) einen VUR. Davon entleerten 20 (61%) mittels CIC ihre Harnblase, 8 (24%) erhielten gleichzeitig ein anticholinerges Medikament (AC) und 2 (6%) eine antibiotische Prophylaxe. Operativ wurden 20 Refluxkorrekturen (12%) vorgenommen, wovon 3% nicht die MMC Patienten betraf. Demnach lagen unsere Zahlen deutlich unterhalb denen aus der Literatur. Jedoch ist hierbei zu bedenken, dass es sich in unserem Fall um ein gemischtes Kollektiv handelt und, dass zum Untersuchungszeitpunkt, bereits einige therapeutische Interventionen erfolgt waren.

4.3.3 Nierenfunktionsminderung

Risikofaktoren für die Entstehung renaler Insuffizienzen stellen insbesondere rezidivierende HWI, VUR und hohe intravesikale Drücke dar [60]. Wie bereits aufgeführt, treten diese Faktoren gemeinhin bei Patienten mit dysraphischen Hemmungsfehlbildungen auf. Insbesondere die Entwicklung einer Hochdruckblase, die gemäß Stein et al [106] in 70% zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führt, bleibt initial oft symptomlos und wird erst durch urodynamische Untersuchungen entdeckt.

Zwar konnten wir in unserer Arbeit die Anzahl der Patienten mit einer Hochdruckblase um 3% minimieren, dennoch war diese Gruppe bei Untersuchungsabschluss (2.CMM) in beiden Kollektiven mit jeweils 35% am häufigsten vertreten und somit ein Hochrisikofaktor bei über einem Drittel aller Patienten gegeben.

Die Häufigkeit der Nierenschädigungen variiert gemäß Literaturangaben zwischen 1,2%-30% [3, 17, 27, 53, 78, 87]. Dabei spielt der Zeitpunkt des Therapiestarts eine entscheidende Rolle.

So berichteten Hopps et al [53] und Dik et al [27] lediglich über 1,2% bzw. 4,2% Nierenläsionen bei MMC Patienten. Sie führten diese erfolgreichen Ergebnisse auf den frühen Behandlungsbeginn (prophylaktische Therapie mit CIC, AC und AB unmittelbar nach der Geburt) zurück. Erfolgte hingegen der regelmäßige Behandlungsbeginn erst zwischen dem 4. –5. Lebensjahr, traten im Verlauf 20-30% Niereninsuffizienzen auf, wie Bruschini et al, Arora et al und Patel et al in ihren Arbeiten aufzeigten [3, 17, 87].

In Anbetracht der Tatsache, dass das Durchschnittsalter unserer MMC Patienten zum ersten Untersuchungszeitpunkt bereits bei 4,4 Jahren lag, ermittelten wir mit 16% Patienten mit renalen Funktionsminderungen ein relativ gutes Ergebnis. Jedoch fiel auch in unserer Arbeit im Verlauf eine Zunahme von 6% Patienten mit Niereninsuffizienzen auf. Dabei ist anzumerken, dass lediglich die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der 1. CMM im Säuglingsalter war. Die andere Hälfte der Patienten kam erst in einem späteren Lebensalter an unsere Klinik und wurde vorher auswärts oder bisher gar nicht therapiert.

Obwohl unsere Ergebnisse -verglichen mit den Literaturangaben- im unteren Bereich lagen, sollte zukünftig noch nachhaltiger auf regelmäßige und frühzeitige

Kontrolluntersuchungen geachtet werden, so dass zeitnah therapeutisch interveniert werden kann und somit langfristig Nierenfunktionseinschränkungen minimiert werden können. Allerdings ist hierfür auch die Compliance der Eltern und Patienten, welche leider nicht immer gewährleistet ist, notwendig.

Gut strukturierte Abläufe in der versorgenden Klinik und eine ausführliche Aufklärung der Eltern von Beginn an sind von Bedeutung, um eine zufriedenstellende Anbindung in einer kinderurologischen Spezialambulanz zu gewährleisten.

4.4 Therapeutische Maßnahmen und Kontinenzergebnisse

Zum Schutz des oberen Harntrakts und als Gewährleistung einer vollständigen Blasenentleerung, gilt es heutzutage als therapeutischer Standard, die Harnblase von Dysraphiepatienten bereits im Neugeborenen- und Säuglingsalter mittels CIC zu entleeren. Häufig erfolgt die kombinierte Gabe mit Anticholinergika um eine zusätzliche Dämpfung des hyperreflexiven Detrusors zu erreichen und in ein Low-Pressure-Reservoir umzuwandeln. Die dadurch entstehende Schwächung des Blasenmuskels, mit daraus folgender erschwerter Entleerung und steigender Restharnbildung, wird in Kauf genommen, bekräftigt allerdings den Einsatz des intermittierenden Einmalkatheterismus (CIC) [6, 7, 23, 100, 116].

Bis Studienende (Stand Januar 2010) entleerten 74% unserer MMC Patienten ihre Harnblase mittels Einmalkatheterismus, 53% nahmen zusätzlich Anticholinergika ein.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Olsson et al und Jorgensen et al [57, 83] in ihren Arbeiten über MMC Patienten. 81-85% nutzten CIC und 40-50% erhielten additiv anticholinerg wirksame Medikamente.

Auch bei Vorhandensein erworbener NBFS werden diese Therapiestrategien, wenn gleich erst mit Beginn der Harnblasenstörung, empfohlen [7, 11, 24, 38, 86].

Ozkan et al und Generao et al [37, 86] beschrieben in ihren Arbeiten über traumatisch- oder tumorbedingte NBFS im Kindesalter in 79-95% den Einsatz von CIC und in 36-88% eine zusätzliche anticholinerge Therapie.

Unsere Gesamtkollektiv Ergebnisse fielen hierbei etwas geringer aus. 92 Patienten (56%) entleerten mittels CIC ihre Harnblase, etwa ein Drittel (31%) erhielt additiv ein Anticholinergikum.

Neben der protektiven Wirkung für den oberen Harntrakt führen diese therapeutischen Maßnahmen (CIC, AC) zu einer verbesserten Inkontinenzsituation [27, 75].

Dik et al [27] berichteten in ihrer Studie mit 144 MMC Patienten, dass 37 Kinder (45%), die das Schulalter erreicht hatten (> 6 Jahre), allein durch die Applikation von CIC und Anticholinergika kontinent wurden. Das Besondere an ihrer Studie war, dass all ihre Patienten von Geburt an prophylaktisch (CIC, AC) therapiert wurden.

Dennoch vermerkten die Autoren 26 Patienten (32%), die sich trotz dieser konservativen Therapie einer zusätzlichen Operation unterziehen mussten, um Kontinenz zu erreichen. Insgesamt wurden in ihrer Studie [27] 52 Operationen durchgeführt und in 77% konnte eine zufriedenstellende Kontinenzsituation erreicht werden.

Auch andere Autoren bestätigten, dass NBFS bei Dysraphiepatienten mit einer Vielzahl operativer Eingriffe einhergehen.

Jorg et al und Thorup et al [57, 111] verzeichneten in ihren Langzeitstudien insgesamt 27-38 operative Eingriffe und konnten in Kombination mit CIC und AC in 48-62% Kontinenz erreichen.

In Zusammenschau aller Therapiestrategien konnten wir im Verlauf bei 74% unserer MMC Patienten und bei 50% in der Gesamtgruppe Kontinenz erreichen.

Verglichen mit den Angaben aus der Literatur dokumentierten wir in beiden Gruppen eine höhere Anzahl an Operationen (MMC Gruppe = 49, Gesamtkollektiv = 41). 20% davon fielen auf Blasenaugmentationen (100% MMC Patienten), 22% auf Stomataanlagen (90% MMC Patienten). Weiterhin wurden insgesamt 24% Refluxkorrekturen (14% Ostienunterspritzung, 10% Ureterreimplantationen), wovon 80% die MMC Patienten betrafen, durchgeführt.

Als häufigsten Eingriff verzeichneten wir mit 24% die Injektion mit Botulinumtoxin in den Detrusormuskel. Diese Maßnahme erhielten ausschließlich MMC Patienten.

Dieses Verteilungsmuster der operativen Eingriffe wird in der Literatur nicht bestätigt. Abhängig von der jeweiligen Klinikstrategie stellen Vesico- bzw. Ureterostomataanlagen (21-26%) oder Blasenaugmentationen (23-26%) die häufigsten Operationen dar [27, 57, 111]. Lediglich Dik et al dokumentieren zusätzlich 15% Ureterreimplantationen [26].

Obwohl die Botox-Injektion in den Detrusormuskel eine effektive, minimalinvasive und nebenwirkungsarme Behandlungsoption ist, welche nachweislich den Detrusordruck senkt, dadurch die Ausbildung eines Niederdrucksystems fördert und die Kontinenz verbessert [36, 94, 99], wird sie gemäß Literaturangaben in Langzeitstudien über MMC Patienten bisher nur in geringem Maße angewendet. Lediglich Thorup et al und Zerhau et al [111, 119] dokumentierten diesen Eingriff mit je 6%.

Dies liegt möglicherweise einerseits an der relativ jungen Indikationsstellung und andererseits an der Tatsache, dass Botox-Injektionen nicht erfolgsversprechend sind, sofern eine anatomische Blasenkapazität kleiner 50% der Altersnorm vorliegt, wie es bei Dysraphien häufig der Fall ist [106]. Sofern alle konservativen Maßnahmen ausgeschöpft sind, muss dann wieder auf eine permanente Harnableitung zurückgegriffen werden, um eine sichere Kontinenz zu gewährleisten und gleichzeitig den oberen Harntrakt zu schützen. Hierbei können gemäß Stein et al [105] Kontinenzraten von bis zu 100% erreicht werden.

Dennoch ist zu bedenken, dass es sich hierbei um aufwändige, lange Operationen handelt, die möglicherweise Folgeeingriffe erforderlich machen und die mit Komplikationsraten zwischen 20-36% [106] einhergehen, so dass die Patienten und deren Erziehungsberechtigte ausführlich aufgeklärt werden müssen und die Versorgung psychosozial möglich sein muss. Daher sollten vorher unbedingt alle konservativen und minimalinvasiven Strategien ausgereizt werden.

4.5 Verteilung der Blasenstörungstypen aller Patienten mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen

Neurogene Blasenstörungen lassen sich im Wesentlichen in vier verschiedene Störungsmuster einteilen (Vgl. Kap.1.4.3.2). Unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache der NBFS, stellt die Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD) den häufigsten Blasenfunktionsstörungstyp dar.

Dik et al und Goepel et al [27, 41] untersuchten 144 bzw. 190 Kinder mit Neuralrohrdefekten und ermittelten in beiden Studien 42% mit einer DSD.

Bei Vorliegen traumatisch bedingter NBFS stellten Erol et al sogar in 80,5% eine Dyssynergie fest [31]. Auch im Falle von kindlichen Tumorerkrankungen im kleinen

Becken, fanden Ozkan et al sowie Boemers et al [11, 86] heraus, dass mit 38% bzw. 45,5% die DSD am häufigsten auftrat.

In unserer Gesamtgruppe (35%) sowie in der MMC Gruppe (38%) ermittelten auch wir die DSD als häufigsten Blasentyp und bestätigten somit die Aussagen aus der Literatur.

Als zweithäufigstes Störungsmuster erhoben wir in der MMC Gruppe eine areflexive Blasensituation (D-U-) (20%). In den Langzeitstudien über MMC Patienten von Goepel et al und Thorup et al [40, 111] trat dieser Blasentyp in 14-15% auf. Da der obere Harntrakt bei diesem Störungsmuster (D-U-) ohne therapeutisches Eingreifen nicht gefährdet ist, steht die Inkontinenzsituation hierbei im Vordergrund des therapeutischen Handelns.

Geringfügig weniger unserer MMC Patienten (17%) hatten als weiteres Störungsmuster einen spastischen Sphinkter gemeinsam mit einem akontraktilen Detrusor (D-U+). Dieses Muster trat in der Gesamtgruppe sogar in 19% und damit am zweithäufigsten auf.

Goepel et al und Thorup et al [40, 111] fanden diesen Störungstyp in 22% und 23% und damit am zweithäufigsten. Um die Gefahr eines sekundären vesicoureterorenalen Refluxes zu minimieren steht hierbei, aufgrund der bestehenden Entleerungsstörung, der intermittierende Selbstkatheterismus therapeutisch an erster Stelle.

Das verbleibende vierte Störungsmusters (D+/U-) wiesen wir in beiden Kollektiven mit 12% und damit am seltensten nach. Auch in den Arbeiten von Goepel et al und Thorup et al [40, 111] trat diese Funktionsvariante lediglich in 14% bzw. 15% auf. Neben der Senkung des Blasendrucks, besteht hier die therapeutische Herausforderung vor allem in der Erhöhung des Auslasswiderstands, was häufig nur operativ erreicht werden kann.

Abgesehen von den Patienten mit einer Hochdruckblase ist insgesamt zu bemerken, dass die Verteilung auf die einzelnen Blasentypen, sowohl in unserer Studie, als auch verglichen mit den Angaben aus der Literatur, relativ homogen ist und nur geringfügige prozentuale Unterschiede bestehen.

Erfreulicherweise konnten wir sowohl in der Gesamtgruppe mit 14% als auch in der MMC Gruppe mit 13% (1.CMM) bzw. 10% (2.CMM), einen erheblichen Anteil an Patienten mit einer normalen Blasenfunktion ermitteln.

Gemäß den Angaben aus der Literatur werden lediglich 3-4% mit unauffälligen urodynamischen Ergebnissen angegeben [40, 55].

Jedoch zeigt sich in der 3%igen Verminderung der normalen Blasenfunktion im Verlauf, dass regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich sind um eventuelle Funktionsänderungen ausfindig zu machen und die entsprechenden Therapien eingeleitet werden können.

4.6 Langzeitvergleich der urodynamischen Ergebnisse der Patientengruppe mit einer Myelomeningocele

4.6.1 Veränderungen der Blasenfunktion

NBFS bei MMC Patienten unterliegen einem dynamischen Prozess und weisen eine hohe Rate spontaner Änderungen des neurogenen Reaktionsmusters auf.

Besonders während der ersten 12 Lebensmonate kommt es zu Veränderungen der Detrusor- und Sphinkteraktivität wie Sillen et al [103] zeigen konnten.

Die Hälfte unserer MMC Patienten befand sich zum Zeitpunkt der ersten Cystomanometrie im ersten Lebensjahr. Insgesamt kam es im Verlauf unserer Studie in 28% zu einem anderen Störungsmuster in der CMM. Eine Aussage oder Korrelation bezüglich der Altersgruppen ist allerdings aufgrund der uneinheitlichen Altersverteilung nicht möglich.

Auch Goepel et al [41] untersuchten die Veränderungen der Blasenfunktion bei 190 MMC Patienten. Die erste in ihre Untersuchung eingehende Cystomanometrie erfolgte innerhalb des ersten Lebensjahres, die zweite in einem Abstand von 10 Jahren.

26,8% ihrer Patienten wiesen bei Untersuchungsabschluss einen veränderten Blasentyp auf.

Auffallend war, dass sowohl in der Studie von Goepel et al [41] als auch in unserer Arbeit, nur geringe Verschiebungen im Falle einer reinen Hyperkontraktilität (D+U+) bzw. Areflexivität (D-U-) erreicht wurden. Die Autoren [41] beschrieben bei beiden

Störungsmustern in 2,1% Veränderungen, wobei die Anzahl der Hochdruckblasen geringfügig gesenkt werden konnte und die, der schlaffen Blasen anstieg.

Wir ermittelten ähnliche Ergebnisse: die Anzahl an Kindern mit einer Hochdruckblase nahm um 3% ab, die Anzahl derjenigen mit einer schlaffen Blase, stieg um 5% an.

Die meisten Veränderungen mit jeweils 10% verzeichneten Goepel et al [41] bei Vorliegen eines hyperreflexiven Detrusors zusammen mit einem areflexiven Sphinkter (D+U-) sowie hypokontrakilem Detrusor zusammen mit einem erhöhten Sphinkter (D-U+).

Diese Ergebnisse konnten wir nur teilweise bestätigen. Bei Vorliegen der zweiten Kombination (D-U+) ergaben sich in unserer Studie keinerlei Veränderungen während des Untersuchungszeitraumes. Im Falle eines hyperkontraktilen Detrusors mit gleichzeitig schlaffem Sphinkter (D+U-), stellten wir eine 8%ige Zunahme und damit die häufigste Veränderung fest.

Hierbei ist zu bedenken, dass eine neuaufgetretene intravesikale Druckerhöhung einerseits zu einem funktionellen Abflusshindernis führen kann und andererseits eine Gefahr für die Nierenfunktion darstellt.

In Zusammenschau der Ergebnisse scheint es ähnliche Verschiebungstendenzen der Blasenstörungsvarianten zu geben. Allerdings gestaltet sich ein direkter Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Altersverteilung und der stattgehabten Therapiestrategien als extrem schwierig. Dennoch ist festzuhalten, dass die hohe Dynamik der Blasentypen, die Bedeutung der regelmäßigen urodynamischen Kontrolluntersuchungen verdeutlicht, so dass eine frühzeitige therapeutische Intervention möglich ist und der obere Harntrakt langfristig geschützt wird.

4.6.2 Miktionsverhalten

NBFS gehen aufgrund der neuronalen Schädigung fast ausnahmslos mit Störungen des Miktionsverhaltens einher. Dabei spielt die Genese der Blasenstörung eine untergeordnete Rolle.

Besonders bei Vorliegen einer dysraphischen Störung ist oftmals bereits zum Zeitpunkt der Geburt das Miktionsverhalten gestört. Aus der vorherrschenden DSD resultiert eine

insuffiziente bis aufgehobene Miktionsfähigkeit. Diese Ergebnisse lieferten auch unsere Untersuchungen. Eine spontane Miktion gelang bei 29% (1.CMM) bzw. 49% (2.CMM) der MMC Patienten nicht. 13%-22% gelang lediglich ein tröpfelnder Urinabgang oder eine Miktion nur unter Einsatz der Bauchpresse. Die Anzahl der Patienten die normal miktionsfähig waren, sank im Verlauf von 27% auf 11%.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Malone et al [69] in ihrer Arbeit über das Miktionsverhalten von 109 MMC Patienten. 48% ihrer Population gelang keine spontane Miktion. Bei 12-14% der Patienten fand lediglich eine tröpfelnde Miktion oder Harnentleerung mittels Bauchpresse statt. Allerdings beschrieben sie mit 26% einen höheren Anteil an Patienten, denen eine normale Harnentleerung möglich war.

Auch in der Studie von Lie et al [65] über 527 Kinder mit MMC, war der größte Patiententeil (40%) nicht miktionsfähig. Ein normales Miktionsverhalten beschrieben die Autoren jedoch nur in 8%. Nur ungenügende oder unterstützte Harnentleerung trat in 25-33% auf.

4.6.3 Blasenfunktionsparameter als Einflussgröße auf den oberen Harntrakt

4.6.3.1 Kapazität, Compliance, Detrusorhyperaktivität

Häufige Befunde NBFS sind Detrusorüberaktivität, eine verminderte Blasencompliance und -kapazität [17, 27, 111]. Eben diese Parameter stellen Risikofaktoren für den oberen Harntrakt dar. Laut Bauer et al und Stein et al [6] erhöht alleinig die Detrusorhyperaktivität, ohne entsprechende Therapie, das Risiko für eine Nierenfunktionseinschränkung um 70%.

Daher analysierten wir in unserer Studie zum einen die Prävalenzen dieser Risikofaktoren (Kapazität, Detrusorüberaktivität, Compliance) und zum anderen betrachteten wir welcher dieser Faktoren den größten Einfluss auf Schädigungen des oberen Harntrakts ausübte.

Am häufigsten fanden sich in beiden CMM Patienten mit einer Detrusorüberaktivität (1.CMM: 42%, 2.CMM:47%), einer verminderten Blasenkapazität (1.CMM:44%, 2.CMM: 48%), wie verminderten Compliance (1.CMM:61%, 2.CMM: 43%). Sowohl die Anzahl der Patienten mit einer verminderten Kapazität als auch mit einer

Detrusorüberaktivität nahmen im Verlauf um 4% bzw. 7% zu, eine verminderte Compliance konnte um 18% normalisiert werden.

Weiterhin stellten wir in beiden Messungen fest, dass eine verminderte Kapazität mit den höchsten Inzidenzen an Nierenläsionen (1.CMM: 16%, 2.CMM: 25%) einherging.

Das Vorliegen einer Detrusorüberaktivität erwies sich hingegen als ausschlaggebend für die Entwicklung eines VUR (1.CMM: 31%, 2.CMM: 21%).

Auch Bruschini et al ermittelten bei 104 MMC Patienten (Median = 5Jahre) anhand urodynamischer Untersuchungen ähnlich hohe Prävalenzen für eine Detrusorhyperaktivität (48%), verminderte Compliance (49%) sowie verminderte Kapazität (43%).

Zusätzlich betrachteten sie welcher dieser Parameter sich als schädlichster auf den oberen Harntrakt auswirkte. Sie kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die meisten renalen Funktionseinschränkungen durch eine verminderte Kapazität (33%) verursacht wurden. Lediglich in Bezug auf das Auftreten eines VUR erwies sich eine verminderte Compliance in ihrer Studie mit 35% als ausschlaggebender Faktor.

Dies scheint jedoch altersabhängig bedingt zu sein, da zum Zeitpunkt unserer 1. CMM (Median = 4,4Jahre) ebenfalls 31% Patienten einen VUR, bei Vorliegen einer verminderten Compliance aufwiesen und sich erst im Verlauf die Überaktivität des Detrusors als signifikanter herausstellte (21%, 16%).

Trotz geringfügiger Abweichungen zwischen den Studienergebnissen, zeigten sich dennoch ähnlich hohe Inzidenzen für Nierenfunktionsminderungen durch die besagten Risikofaktoren. Demnach ist je nach Befund eine entsprechende Therapie einzuleiten. Beispielsweise können Anticholinergika oder Botox-Injektionen bei Detrusorhyperreflexivität und Augmentationen bei Dehnbarkeits- und Kapazitätsdefiziten zum Einsatz kommen.

Zusätzlich zu den o.g. pathologischen Funktionsparametern analysierten wir das Auftreten renaler Insuffizienzen und eines Refluxgeschehens bei normaler und erhöhter Compliance wie Kapazität.

Dabei zeigte sich in beiden Messungen (1.und 2.CMM), dass sich die Inzidenzen renaler Läsionen und eines VUR bei normaler Compliance lediglich um 2-4%,

verglichen mit denen einer verminderten Compliance, unterschieden. Eine erhöhte Compliance trat im Verlauf nur in einem Fall auf. Hierbei zeigten sich weder ein Reflux noch renale Läsionen.

Auch im Falle einer normalen bzw. erhöhten Blasenkapazität erhielten wir in der 1.CMM annähernd gleichhohe Inzidenzen an Nierenfunktionsminderungen (11% bzw. 16% vs. 16%). Zum Zeitpunkt der 2.CMM war eine verminderte Kapazität jedoch der ausschlaggebende Parameter, wie oben beschrieben. Erstaunlicherweise traten in beiden Messungen bei einer normalen und erhöhten Kapazität die höchsten Refluxraten auf (20-39%). Diese übertrafen sogar die Inzidenzen bei Vorliegen einer Detrusorüberaktivität um 1-8% (vgl. Tab. 3.7).

Es ist weitläufig anerkannt, dass eine verminderte Compliance, Kapazität und Detrusorhyperreflexie zu ähnlich hohen Schädigungen des oberen Harntrakts führen können [17, 71]. Wie wir allerdings mit unserer Studie zeigen konnten, kommt es auch bei Vorliegen einer normalen Compliance oder Kapazität zu erheblichen Beeinträchtigungen. Vor allem die Blasenkapazität scheint sich vorrangig auf den oberen Harntrakt auszuwirken. Demnach sollte auch bei physiologischen cystomanometrischen Ergebnissen eine regelmäßige und vollständige Diagnostik durchgeführt werden, um eventuelle Risikofaktoren für eine Nierenfunktionseinschränkung nicht zu übersehen.

4.6.3.2 Leak-Point-Pressure

Bereits 1981 erkannten McGuire et al [71] den Leak-Point-Pressure (LPP) als prognostischen Wert für den oberen Harntrakt. Der entscheidende Grenzwert ihrer Arbeit lag bei 40cmH₂O. War der gemessene Druck höher, stellten sie bei 68% ihrer Patienten einen VUR, bei 81% dilatierte obere Harnwege fest. War der Druck unterhalb des Grenzwerts, zeigte kein Patient im Verlauf einen Reflux und lediglich zwei entwickelten dilatierte obere Harnwege. Anhand dieser Ergebnisse stellten die Autoren einen Zusammenhang zwischen dem urethralen Verschlussdruck, dem intravesikalen Druck und dem klinischen Verlauf der Patienten her und konnten eine individuelle Differentialtherapie anstreben. Bis heute ist dieser Wert essentiell an der Beurteilung der urethralen Funktion beteiligt.

Auch Bruschini et al [17] ermittelten deutlich höhere Inzidenzen von Refluxraten und renalen Läsionen bei einem erhöhten LPP > 40cmH₂O. 25 ihrer teilnehmenden Kinder (38%) mit einem erhöhten LPP wiesen einen VUR und bei der gleichen Anzahl konnten renale Läsionen nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu war im Falle eines niedrigen LPP, lediglich bei 5 Kindern (13%) ein VUR und renale Läsionen bei 2 Kindern (5%) gegeben.

Die Korrelation eines erhöhten LPP mit gleichzeitiger Steigerung der Refluxrate bestätigte sich in unserer Studie nicht.

Zum Zeitpunkt der ersten CMM bestand bei 14 Patienten (28%) mit einem VUR ein LPP > 40cm H₂O. Im Gegensatz dazu hatten 18 Patienten (36%) einen VUR trotz risikoarmen LPP < 40cm H₂O. Bis zur Kontrolluntersuchung (2.CMM) konnten wir die Gesamtzahl der Patienten mit einem erhöhtem LPP zwar um 16% senken, allerdings fiel auch bei dieser Untersuchung auf, dass der größere Anteil an Patienten, die einen Reflux aufwiesen, einen LPP < 40cmH₂O hatten (20 vs. 15%).

Auch bei Betrachtung des LPP hinsichtlich einer eingeschränkten Nierenfunktion erhielten wir lediglich in der 1. CMM die zu erwartenden Ergebnisse. Es fanden sich zwei Kinder mehr (4%) mit einem erhöhten LPP und eingeschränkter Nierenfunktion.

Die 2. CMM ergab indes wieder, dass der größere Anteil an Kindern mit einem niedrigen LPP < 40cmH₂O vermehrt renale Funktionsminderungen aufwies (23% vs. 21%).

In Zusammenschau der Ergebnisse kommen wir daher zu dem Entschluss, dass der Stellenwert eines erhöhten LPP nicht alleinig die Entwicklung eines VUR oder der Nierenfunktion bestimmt, sondern dass sämtliche Blasenfunktionsparameter für eine Beurteilung herangezogen werden müssen.

4.6.4 Hostility Score als Risikoeinschätzung für den oberen Harntrakt

1991 entwickelten Galloway et al [35] den Hostility Score welchen sie als Risikoabschätzung für den oberen Harntrakt einsetzten und dessen Parameter mittels Videourodynamik erfasst werden konnten. Obwohl der Score 2007 in der Konsensusempfehlung des AK Kinderurologie [106] erneut postuliert wurde, wird er im klinischen Alltag selten angewendet. Auch in der Literatur finden sich nur vereinzelt

Studien, die den Hostility Score als Risikoeinschätzung für den oberen Harntrakt anwandten.

Khoury et al [59] setzten den Hostility Score prä- bzw. postoperativ bei 41 MMC Patienten ein, um eine Risikoeinschätzung für den oberen Harntrakt zu gewinnen. Präoperativ lag der mittlere Score bei 5,6, postoperativ bei 2,8. Sie kamen daher zu dem Ergebnis, dass sich der Score sehr gut als perioperative Verlaufsform eignet.

Arora et al [3] nutzten den Score in ihrer Studie mit 30 MMC Patienten einerseits um die Prävalenz der Hochrisikoblasen allein zu ermitteln und andererseits, um gleichzeitig die Patienten mit einer Niereninsuffizienz herauszufiltern. 50% ihrer Patienten wiesen einen Score > 5 auf und 78% davon hatten renale Läsionen. Aufgrund der Tatsache, dass bei der Anwendung des Scores gleichzeitig fünf Risikofaktoren in die Abschätzung des oberen Harntrakts miteinbezogen werden, bestätigten sie ihn als bewährtes Beurteilungsinstrument.

In unserer Studie ermittelten wir anhand des Hostility Scores die Hochrisikopatienten (Hostility Score >5), deren Langzeitentwicklung und überprüften gleichzeitig die klinische Anwendbarkeit des Bewertungsmittels.

In der MMC Gruppe gehörten initial (1.CMM) 25 Kinder (25%) der Risikogruppe an, im Verlauf (2.CMM) ermittelten wir noch 17 Kinder (17%) mit einem erhöhten Score >5 .

Gleichzeitig hatten zum Zeitpunkt der 1. CMM 10 Patienten (40%) mit einem Score >5 einen VUR und sechs Patienten (24%) renale Läsionen. Bis zur 2. CMM gelang es bei 16% dieser Gruppe Refluxfreiheit zu erreichen. Die renalen Läsionen waren im Verlauf nicht reversibel.

Verglichen mit allen MMC Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen, hatten 35% einen Hostility Score >5 .

Zum Zeitpunkt der 2.CMM hatten noch 17 Patienten (17%) einen risikobehafteten Hostility Score. Davon entwickelten 14 Kinder (82%) erst während des Beobachtungszeitraums entsprechend pathologische Funktionsparameter und somit einen erhöhten Wert >5 . In dieser Gruppe (17%) lag bei fünf Kindern (29%) ein VUR und bei vier Kindern (24%) eine Nierenfunktionseinschränkung vor. Somit gehörten

18% aller Patienten mit renalen Läsionen zum zweiten Untersuchungszeitpunkt der Hochrisikogruppe an.

Verglichen mit der Arbeit von Arora et al [3] konnten wir hinsichtlich der Niereninsuffizienzen ein deutlich besseres Outcome erzielen. Interessanterweise stellten wir fest, dass lediglich drei Patienten zu beiden CMM Zeitpunkten einen risikobehafteten Score hatten. Keiner dieser Patienten hatte zu Beginn der Studie einen VUR oder eine eingeschränkte Nierenfunktion. Somit konnte bei 88% der Patienten, die initial (1.CMM) einen erhöhten Score >5 hatten, die Gefährdung für den oberen Harntrakt durch konsequente therapeutische Intervention minimiert werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch die Anwendung des Hostility Scores unmittelbar berechnet werden kann, ob ein Risiko für den oberen Harntrakt besteht und welcher der Parameter als hauptverantwortlich gemacht werden kann. Besonders im Hinblick auf die Tatsache, dass auch physiologische Funktionsparameter mit einer Gefährdung des oberen Harntrakts einhergehen können, kann sich der Untersucher anhand des Scores einen guten Überblick über die Blasensituation verschaffen.

Allerdings ist zu bedenken, dass sich dadurch ein zusätzlicher zeitlicher Aufwand ergibt, der möglicherweise der Grund für die seltene Nutzung des Scores im klinischen Alltag ist, da die Werte bereits in der CMM erhoben wurden und nicht erneut zusammengefasst und dokumentiert wurden.

Dies könnte der Einfachheit halber anhand eines digitalisierten Fragebogen/Ergebnisdokuments, in welchen/welches die Werte umgehend eingetragen werden, umgangen werden. Dadurch ergäbe sich neben einer Zeitersparnis eine schnelle und optimale Verlaufsdokumentation.

4.7 Langzeitverlauf (Telefonat Januar 2010) der Patienten mit Myelomeningocele

Studienabschließend führten wir eine telefonische Befragung hinsichtlich des aktuellen Gesundheitszustandes, der Kontinenzsituation, operativer wie konservativer Therapiemaßnahmen und Komplikationen aller MMC Patienten durch. Die Teilnehmerquote lag bei 83%. Im Median lag das Alter der Patienten zu diesem Zeitpunkt bei 14 Jahren. Wir stellten fest, dass zwischen der letzten CMM und der Befragung durchschnittlich 4 Jahre lagen, was -im Hinblick auf die raschen Veränderungen des Blasenstörungsmusters- eine maßgeblich zu geringe Frequenz ist. Hierfür könnte ein automatisiertes schriftliches Erinnerungsschreiben generiert werden und die Patientencompliance somit nachhaltig gefördert werden.

Weiterhin ermittelten wir, dass sich die Anzahl der Patienten mit einem VUR, ohne erneuten antirefluxiven Eingriff, auf letztendlich 16% minimierte. Damit erhielten wir vergleichbare Ergebnisse wie Flood et al [33] und Ural et al [114], die in ihren Langzeitstudien noch in 12-16% einen bestehenden VUR angaben.

Auch in Bezug auf die renalen Insuffizienzen erzielten wir weitere Erfolge. Laut Patienten- bzw. Elternangaben hatten im Januar 2010 noch 17 Patienten (20%) nachgewiesene Nierenfunktionseinschränkungen. Allerdings ist hier zu bedenken, dass diese Ergebnisse lediglich mündlich waren und nicht validiert werden konnten.

Trotz antibiotischer Dauerprophylaxe gaben zusätzlich vier Patienten an weiterhin unter rez. HWI zu leiden. Damit stieg die Anzahl von 23% auf 33% an. Verglichen mit den Angaben von Ottolini et al [85] und Thorup et al [111], die in 31%-35% persistierende HWI dokumentierten, lagen wir mit diesen Ergebnissen zwar im mittleren Bereich, nichtsdestotrotz zeigte die erneute Zunahme dieser Komplikation, dass HWI unabhängig von Alter und möglicherweise vorab erfolgter Therapien gehäuft auftreten, und konsequenter diagnostischer Überwachung unterliegen.

Durch die stetige Zunahme des CIC (80% bei Studienende), den ansteigenden Einsatz anticholinerg wirksamer Medikamente (53% bei Studienende) und fünf zusätzlich durchgeführter Botoxinjektionen in den Detrusormuskel, konnte die Kontinenzrate um

weitere 20% angehoben werden und lag letztthin bei 74%. Verglichen mit den Arbeiten von Thorup et al [111], Jorgensen et al [57] und Dik et al [27], die Kontinenzergebnisse zwischen 48-77% beschrieben, erzielten wir somit erfreuliche Zahlen.

In Zusammenschau aller Ergebnisse konnten wir zeigen, dass auch bei bereits fortgeschrittenem Alter der Patienten sowohl eine stetige Verbesserung der Kontinenz als auch der Nierenfunktion möglich ist. Jedoch stehen regelmäßige Diagnostik und ggf. therapeutische Intervention an oberster Stelle um die Nierenfunktion langfristig zu erhalten und eine zufriedenstellende Kontinenzsituation zu erreichen.

V. Zusammenfassung

Neurogene Blasenfunktionsstörungen sind ein häufiges Krankheitsbild im Kindesalter deren Genese unterschiedlichster Art sein kann, insbesondere jedoch vor allem Kinder mit dysraphischen Hemmungsfehlbildungen (95%) betrifft. Obwohl sich die Behandlungsstrategien der NBFS in den letzten Jahren zunehmend verbessert haben, stellen Folgekomplikationen wie die renale Insuffizienz oder Inkontinenz nach wie vor ein oft unzureichend gelöstes Problem dar.

Ziel dieser Studie war daher die Analyse des urologischen Outcome von 167 Kindern mit NBFS unterschiedlichster Ursachen, die zwischen 1998-2008 an der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals untersucht und behandelt wurden.

Die MMC Patienten wurden zusätzlich gesondert in einem Langzeitvergleich evaluiert und damit die Bedeutung der Langzeitbetreuung dieser Patienten verdeutlicht. Hierfür wurden die Studienteilnehmer mehrfach cystomanometrisch untersucht.

Für die Abklärung des oberen Harntrakts erhielten alle Kinder zusätzlich ein Miktionscysturethrogramm. Bei dringendem Verdacht auf eine Nierenfunktionsminderung erfolgte eine Nierenzintigraphie.

Bestenfalls erfolgt die Behandlung ab dem Neugeborenenalter, aber wie wir mit unseren Ergebnissen zeigen konnten, kann selbst bei einem späteren therapeutischen Beginn eine Verbesserung der Blasen- und Nierenfunktion erzielt werden. Vor allem der Einsatz des intermittierenden Selbstkatheterismus (80% bis Studienende) sowie medikamentöser Therapien (53% Anticholinergika, 8% Antibiotika) spielen dabei eine entscheidende Rolle. Jedoch sind häufig auch zusätzliche und zum Teil große, offenchirurgische Eingriffe nötig, um eine zufriedenstellende Kontinenzsituation herzustellen und den oberen Harntrakt gleichzeitig zu schützen.

Insgesamt konnten wir durch die therapeutischen Maßnahmen das Auftreten eines VUR um 50%, rezidivierende Harnwegsinfektionen um 14% und die Inkontinenzrate um 44%

senken. Die Anzahl der Patienten mit einer Nierenfunktionsminderung stieg trotz therapeutischer Interventionen um 4% an.

In Zusammenschau aller Ergebnisse konnten wir bestätigen, dass neurogene Blasenstörungen unabhängig von ihrer Ursache, mit einem erhöhten Auftreten einer verminderten Compliance (43-61%), Kapazität (44-48%) und Detrusorüberaktivität (42-49%) einhergehen. Gemeinsam mit einer, wie auch in unserer Arbeit am häufigsten vorliegenden Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (35-38%), stellen diese Parameter die entscheidenden Risikofaktoren für die Gefährdung des oberen Harntrakts dar.

Hinsichtlich der Entwicklung des oberen Harntrakts stellte sich in der MMC Gruppe eine verminderte Kapazität als ausschlaggebender Parameter für die Entstehung renaler Läsionen (1.CMM: 16%, 2.CMM: 25%) heraus. Die Detrusorüberaktivität hingegen, erwies sich als ausschlaggebend für die Entwicklung eines VUR (1.CMM: 31%, 2.CMM: 21%). Interessanterweise stellten wir fest, dass auch eine normale und vergrößerte Kapazität sowie normale Compliance mit ähnlich hohen Inzidenzen an VUR und renalen Läsionen einhergingen. Besonders die Blasenkapazität scheint hierbei den größten Einfluss auf den oberen Harntrakt aufzuweisen.

NBFS unterliegen einer ständigen Dynamik und weisen, wie wir zeigen konnten, eine hohe Rate spontaner Änderungen des Funktionsmusters auf. Insgesamt kam es bei knapp einem Drittel (28%) der MMC Patienten zu einem im Verlauf veränderten Störungsmuster der Harnblase. Die größte Veränderung (Zunahme um 8%) war in der Gruppe mit einem hyperreflexiven Detrusor bei gleichzeitig schlaffem Sphinkter zu verzeichnen (D+U-). Alle weiteren Störungsmuster änderten sich nur geringfügig und waren relativ homogen verteilt.

Obwohl der Leak-Point-Pressure als guter prognostischer Parameter für den oberen Harntrakt gilt, konnten wir die Angaben aus der Literatur, dass ein erhöhter Wert $>40\text{cmH}_2\text{O}$ mit vermehrten renalen Insuffizienzen und Auftreten eines VUR korreliert, nicht bestätigen. Wir fanden 5% mehr Patienten mit einem VUR und 2% mehr Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion bei einem risikoärmeren LPP $<40\text{cmH}_2\text{O}$.

Nichtsdestotrotz ist für die individuelle Behandlungsstrategie nicht die Betrachtung eines Funktionsparameters sinnvoll, sondern erst das Gesamtbild aller Blasen- und Nierenfunktionsparameter ermöglicht eine optimale Beurteilung des Harntrakts. Die Tatsache, dass auch physiologische Funktionsparameter mit ähnlich hohen Inzidenzen an Schädigungen des oberen Harntrakts einhergehen, verstärkt zusätzlich die Bedeutung einer lebenslangen urologischen Betreuung.

Als gutes Instrument der Risikoabschätzung konnten wir die Verwendung des Hostility Scores bestätigen. 25% der MMC Patienten hatten initial einen Score >5. Diese Risikogruppe konnte im Verlauf um 8% minimiert werden. Auffallend war, dass die verbleibenden 17% mit einem erhöhten Score nur in 12% aus Patienten bestanden, die bereits bei der ersten CMM einen erhöhten Score hatten. 82% der Patienten entwickelten erst im Verlauf schlechtere Blasenfunktionsparameter. Somit konnte der Score bei 88% der Patienten, die initial einen pathologischen Wert hatten, verbessert werden. Demnach dient er nicht nur zur Risikoabschätzung für den oberen Harntrakt, sondern kann auch als gutes Beobachtungsinstrument für den Verlauf angewendet werden.

Aufgrund der hohen Rate an spontanen Änderungen des Blasenreaktionsmusters, mit daraus resultierenden Gefahren für den oberen Harntrakt, sind regelmäßige urodynamische Kontrolluntersuchungen, MCU sowie Nierenfunktionsuntersuchungen mit anschließend individueller Anpassung der Therapie absolut erforderlich. Dies stellt allerdings nicht nur eine Herausforderung für das behandelnde Team dar, sondern auch für die Patienten und deren Angehörige. Aber nur dann können die beiden Hauptziele, der lebenslange Erhalt und Schutz der Nierenfunktion bei gleichzeitigem Erreichen von Kontinenz und damit verbundener steigender Lebensqualität, erreicht werden.

VI. Literaturverzeichnis

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A (2003) The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 61:37-49
2. Aksu F, Dietz B (2007) Fehlbildungen des Rückenmarkes und ihre Differenzialdiagnose. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 155:79-88
3. Arora G, Narasimhan KL, Saxena AK, Kaur B, Mittal BR (2007) Risk factors for renal injury in patients with meningocele. *Indian Pediatr* 44:417-420
4. Bates P, Bradely WE, Glen E, Hald T, Melchior H, Rowan D, Sterling AM, Sundin T, Thomas D, Torrens M, Turner-Warwick R, Zinner NR (1981) Fourth report on the standardisation of terminology of lower urinary tract function. Terminology related to neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract. Produced by the International Continence Society. *Br J Urol* 53:333-335
5. Bates P, Bradley WE, Glen E, Melchior H, Rowan D, Sterling AM, Sundin T, Thomas D, Torrens M, Turner-Warwick R, Zinner NR, Hald T (1982) [Function of the lower urinary tract. 4th report on the standardization of terminology: neuromuscular dysfunction (author's transl)]. *Urologe A* 21:171-173
6. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, Colodny AH, Retik AB (1984) Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA* 252:650-652
7. Bauer SB (2008) Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol* 23:541-551
8. Beetz R (1994) Leben mit Spina bifida und Hydrozephalus. *Urologische Gesichtspunkte der Spina bifida*, AsbH, Dortmund, pp 70-87
9. Beetz R, Bokenkamp A, Brandis M, Hoyer P, John U, Kemper MJ, Kirschstein M, Kuwertz-Broking E, Misselwitz J, Muller-Wiefel DE, Rascher W (2001) [Diagnosis of congenital dilatation of the urinary tract. Consensus Group of the Pediatric Nephrology Working Society in cooperation with the Pediatric Urology Working Group of the German Society of Urology and with the Pediatric Urology Working Society in the Germany Society of Pediatric Surgery]. *Urologe A* 40:495-507; quiz 508-499
10. Beetz R, Bachmann H, Gattermann S, Keller H, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz J, Naber KG, Rascher W, Scholz H, Thüroff JW, Vahlensieck W, Westenfelder M (2007) Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter. *Der Urologe A* 46:112-123
11. Boemers TM, van Gool JD, de Jong TP, Bax KM (1994) Lower urinary tract dysfunction in children with benign sacrococcygeal teratoma. *J Urol* 151:174-176
12. Borjeson MC, Lagergren J (1990) Life conditions of adolescents with myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol* 32:698-706
13. Bors E, Comarr A (1971) *Neurological urology*, Karger, Basel 1971
14. Braun PM, Jünemann K-P (2007) Anatomie, Physiologie und Innervation des Harntraktes. In: Palmtag H, Goepel M, Heidler H (eds) *Urodynamik*. Springer, Berlin, pp 12-16

15. Braun PM, Jünemann K-P (2007) Zystometrie. In: Palmtag H, Goepel M, Heidler H (eds) Urodynamik. Springer Verlag, Heidelberg, pp 96-98
16. Bremer R (2003) Spina bifida. Monatsschrift Kinderheilkunde 151:833-841
17. Bruschini H, Almeida FG, Srougi M (2006) Upper and lower urinary tract evaluation of 104 patients with myelomeningocele without adequate urological management. World J Urol 24:224-228
18. Butterworth CE, Jr., Bendich A (1996) Folic acid and the prevention of birth defects. Annu Rev Nutr 16:73-97
19. Cass AS, Luxenberg M, Gleich P, Johnson CF (1984) A 22-year followup of ileal conduits in children with a neurogenic bladder. J Urol 132:529-531
20. Cass AS, Luxenberg M, Johnson CF, Gleich P (1984) Management of the neurogenic bladder in 413 children. J Urol 132:521-525
21. Castellan M, Gosalbez R, Labbie A, Ibrahim E, Disandro M (2005) Bladder neck sling for treatment of neurogenic incontinence in children with augmentation cystoplasty: long-term followup. J Urol 173:2128-2131; discussion 2131
22. Chen CP (2008) Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (III). Taiwan J Obstet Gynecol 47:131-140
23. de Jong TP, Chrzan R, Klijn AJ, Dik P (2008) Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. Pediatr Nephrol 23:889-896
24. Decter RM, Bauer SB (1993) Urologic management of spinal cord injury in children. Urol Clin North Am 20:475-483
25. Dietz B (2008) Neuralrohrdefekte. In: Aksu F (ed) Neuropädiatrie. Unimed, Bremen, pp 84-96
26. Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong TP (2003) Transvaginal sling suspension of bladder neck in female patients with neurogenic sphincter incontinence. J Urol 170:580-581; discussion 581-582
27. Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP (2006) Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. Eur Urol 49:908-913
28. Dorschner W, Stolzenburg JU, Neuhaus J (2001) [Anatomic principles of urinary incontinence]. Urologe A 40:223-233
29. Elbadawi A (1996) Functional anatomy of the organs of micturition. Urol Clin North Am 23:177-210
30. Emami-Naeini P, Nejat F, Rahbar Z, Kajbafzadeh A, El Khashab M (2011) Urological manifestations of sacral agenesis. J Pediatr Urol
31. Erol B, Kocak T, Kadioglu A, Muslumanoglu L, Karamehmetoglu S, Akinci M, Arikan F (2009) [The relationship between level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 15:377-382
32. Filipas D, Thüroff JWIT, J.W. (Hrsg.)-Schulte- Wissermann, H. (2000) Meningomyelozele in Kinderurologie in Klinik und Praxis; S. 376-391. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York
33. Flood HD, Ritchey ML, Bloom DA, Huang C, McGuire EJ (1994) Outcome of reflux in children with myelodysplasia managed by bladder pressure monitoring. J Urol 152:1574-1577
34. Fuhrmann W, Weitzel HK (1985) Maternal serum alpha-fetoprotein screening for neural tube defects. Human Genetics 69:47-61
35. Galloway NT, Mekras JA, Helms M, Webster GD (1991) An objective score to predict upper tract deterioration in myelodysplasia. J Urol 145:535-537

36. Game X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, Viehweger E, Moog R, Amarenco G, Denys P, De Seze M, Haab F, Karsenty G, Kerdraon J, Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Soler JM, Saussine C (2009) Botulinum toxin-A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *J Pediatr Urol* 5:156-164
37. Generao SE, Dall'era JP, Stone AR, Kurzrock EA (2004) Spinal cord injury in children: long-term urodynamic and urological outcomes. *J Urol* 172:1092-1094, discussion 1094
38. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Silecchia A, Finazzi-Agro E, Micali I, Castellano V (1998) Clean intermittent catheterization and prevention of renal disease in spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 36:29-32
39. Gibbon NO (1976) Nomenclature of neurogenic bladder. *Urology* 8:423-431
40. Goepel M, Krege S, Portgys P, Rubben H (1999) [Urological diagnosis in children with myelomeningocele]. *Urologe A* 38:10-13
41. Goepel M, Krege S, Portgys P, Rübben H (1999) Urological diagnosis in children with myelomeningocele. *Der Urologe A* 38:10-13
42. Goessl C, Knispel HH, Fiedler U, Härle B, Steffen-Wilke K, Miller K (1998) Urodynamic Effects of Oral Oxybutynin Chloride in Children With Myelomeningocele and Detrusor Hyperreflexia. *Urology* 51:94-98
43. Gonzalez R, Sidi AA (1985) Preoperative prediction of continence after enterocystoplasty or undiversion in children with neurogenic bladder. *J Urol* 134:705-707
44. Gormley EA (2010) Urologic complications of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am* 37:601-607
45. Grundy DJ, Rainford DJ, Silver JR (1982) The occurrence of acute renal failure in patients with neuropathic bladders. *Paraplegia* 20:35-42
46. Haas P, Terbizan A (1975) [Late effects of neurogenic bladder dysfunctions in paraplegics]. *Urol Int* 30:181-191
47. Hautmann R, Huland H, Höfner K, Jonas U (2006) Funktionsstörungen des unteren Harntraktes. *Urologie*. Springer Berlin Heidelberg, pp 105-131
48. Heidenreich A, Ozgur E, Becker T, Haupt G (2004) Surgical management of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *World J Urol* 22:96-106
49. Heidler H, Schumacher S (2007) Funktionsstörungen des unteren Harntraktes. *Urodynamik*, pp 35-49
50. Heinrich M, Dietz HG, Stehr M (2007) Management des vesikoureteralen Refluxes. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 155:252-258
51. Herndon CD, Rink RC, Shaw MB, Simmons GR, Cain MP, Kaefer M, Casale AJ (2003) The Indiana experience with artificial urinary sphincters in children and young adults. *J Urol* 169:650-654; discussion 654
52. Höfner K, Jonas U (2001) Urologie. In: Hautmann R, Huland H (eds) Funktionsstörungen des unteren Harntrakts in *Urologie*: Huland, Hautmann. Springer Verlag, Berlin;Heidelberg;New York, pp 106-131
53. Hopps CV, Kropp KA (2003) Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. *J Urol* 169:305-308
54. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF (2006) Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 21:785-792

55. Johnston LB, Borzyskowski M (1998) Bladder dysfunction and neurological disability at presentation in closed spina bifida. *Arch Dis Child* 79:33-38
56. Jonas U (1979) Experimental considerations and clinical application of electrostimulation for bladder evacuation. *Acta Urol Belg* 47:515-524
57. Jorgensen B, Olsen LH, Jorgensen TM (2010) Long-term follow-up in spinal dysraphism: outcome of renal function and urinary and faecal continence. *Scand J Urol Nephrol* 44:95-100
58. Kaefer M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB (1999) Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol* 162:1068-1071
59. Khoury JM, Webster GD (1992) EVALUATION OF AUGMENTATION CYSTOPLASTY FOR SEVERE NEUROPATHIC BLADDER USING THE HOSTILITY SCORE. *Developmental Medicine & Child Neurology* 34:441-447
60. Körner I, Reuss A, Kuhn U, Wiedemayer † H, Stolke D, Pförtner J, Löer F, Rösch W, Rübber H (2006) Myelomeningocele – „die nächsten Jahre ...“. *Der Urologe A* 45:209-213
61. Kretz R, Coban I, Gaus V, Schmitz B (2006) EURAP. *Der Nervenarzt* 77:722-728
62. Kryger JV, Spencer Barthold J, Fleming P, Gonzalez R (1999) The outcome of artificial urinary sphincter placement after a mean 15-year follow-up in a paediatric population. *BJU Int* 83:1026-1031
63. Kryger JV, Gonzalez R, Barthold JS (2000) Surgical management of urinary incontinence in children with neurogenic sphincteric incompetence. *J Urol* 163:256-263
64. Lapidus J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS (1972) Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol* 107:458-461
65. Lie HR, Lagergren J, Rasmussen F, Lagerkvist B, Hagelsteen J, Borjeson MC, Muttilainen M, Taudorf K (1991) Bowel and bladder control of children with myelomeningocele: a Nordic study. *Dev Med Child Neurol* 33:1053-1061
66. Light JK, Pietro T (1986) Alteration in detrusor behavior and the effect on renal function following insertion of the artificial urinary sphincter. *J Urol* 136:632-635
67. Madersbacher H Funktionelle Blasenentleerungsstörungen. In: Jocham D, Miller K (eds) *Praxis in der Urologie in zwei Bänden, Band 2*. Georg Thieme Verlag, 2007, pp 332-341
68. Madersbacher H (1993) Neurogene Blasenentleerungsstörungen im Kindesalter. In: Sigel A, Bertram U (eds) *Kinderurologie*. Springer Verlag, Berlin (u.a.), pp 137 - 176
69. Malone PS, Wheeler RA, Williams JE (1994) Continence in patients with spina bifida: long term results. *Arch Dis Child* 70:107-110
70. McDonnell RJ, Johnson Z, Delaney V, Dack P (1999) East Ireland 1980-1994: epidemiology of neural tube defects. *J Epidemiol Community Health* 53:782-788
71. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM (1981) Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 126:205-209
72. McGuire EJ (2006) Management of the dysfunctional and neurogenic bladder: myths and reality. *Curr Urol Rep* 7:429-430
73. Mersdorf A, Kramer W, Jonas D (2006) Anatomie und Physiologie. In: Hautmann R, Huland H (eds) *Urologie*. Springer - Verlag, Heidelberg; New York, pp 14-24

74. Middleton AW, Jr., Hendren WH (1976) Ileal conduits in children at the Massachusetts General Hospital from 1955 to 1970. *J Urol* 115:591-595
75. Mollard P, Basset T, Gounot E, Sol Hernandez A, Viguier JL (1987) [Results of intermittent catheterization in neurogenic bladder in children and adolescents. 165 cases from 1976 to 1986]. *Chir Pediatr* 28:269-275
76. Moser C, Kriegbaum NJ, Larsen SO, Hoiby N, Biering-Sorensen F (1998) Antibodies to urinary tract pathogens in patients with spinal cord lesions. *Spinal Cord* 36:613-616
77. Muller HE (1995) [The folic acid requirement and metabolism]. *Dtsch Med Wochenschr* 120:1285-1289
78. Muller T, Arbeiter K, Aufricht C (2002) Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Current opinion in urology* 12:479-484
79. Muntau AC (2009) Neurologie. In: Muntau AC (ed) *Intensivkurs Pädiatrie*. Urban & Fischer Verlag, München, pp 457-465
80. Nevés T, Gontard Av, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, Jørgensen TM, Rittig S, Van de Walle J, Yeung C-K, Djurhuus JC (2007) The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Report from the standardization committee of the International Children's Continence Society (ICCS). *Neurourology and Urodynamics* 26:90-102
81. Nørgaard JP, Van Gool JD, Hjälmås K, Djurhuus JC, Hellström AL (1998) Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. *British Journal of Urology* 81:1-16
82. Olandoski KP, Koch V, Trigo-Rocha FE (2011) Renal function in children with congenital neurogenic bladder. *Clinics (Sao Paulo)* 66:189-195
83. Olsson I, Dahl M, Mattsson S, Wendelius M, Åström E, Westbom L (2007) Medical problems in adolescents with myelomeningocele (MMC): an inventory of the Swedish MMC population born during 1986–1989. *Acta Pædiatrica* 96:446-449
84. Othman S, Al-Hawas A, Al-Maqtari R (2012) Renal cortical imaging in children: 99mTc MAG3 versus 99mTc DMSA. *Clinical nuclear medicine* 37:351-355
85. Ottolini MC, Shaer CM, Rushton HG, Majd M, Gonzales EC, Patel KM (1995) Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization. *The Journal of pediatrics* 127:368-372
86. Ozkan KU, Bauer SB, Khoshbin S, Borer JG (2006) Neurogenic bladder dysfunction after sacrococcygeal teratoma resection. *J Urol* 175:292-296; discussion 296
87. Patel CD, Chawla M, Nadig MR, Mahapatra AK, Bal C (2007) Evaluation of dysfunction and malformations of the urinary tract in patients with meningomyelocele, by renal dynamic scintigraphy and direct radionuclide cystography. An Indian perspective. *Hellenic journal of nuclear medicine* 10:102-104
88. Peeker R, Damber JE, Hjalmas K, Sjodin JG, von Zweigbergk M (1997) The urological fate of young adults with myelomeningocele: a three decade follow-up study. *Eur Urol* 32:213-217
89. Piepsz A, Gordon I, Hahn K, Kolinska J, Kotzerke J, Sixt R (1993) Determination of the technetium-99m mercaptoacetyl triglycine plasma clearance

- in children by means of a single blood sample: a multicentre study. The Paediatric Task Group of the EANM. *European journal of nuclear medicine* 20:244-248
90. Rink RC (1999) Bladder augmentation. Options, outcomes, future. *Urol Clin North Am* 26:111-123, viii-ix
 91. Roberts JB (1962) Spina bifida and the urinary tract. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 31:69-90
 92. Romero Culleres G, Sugranes JC, Planells Romeo I, Gimenez Perez M (2010) [Characteristics of urinary tract infections in different patient subpopulations and depending on the bladder emptying system]. *Actas Urol Esp* 34:251-257
 93. Scarpa AA, Del Rossi C, Casolari E, Gatti C, Scarpa AG (2011) Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux in paediatric patient: results of a long-term study. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 82:137-145
 94. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH (2002) Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology* 59:325-327; discussion 327-328
 95. Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, Sturzebecher B, Weiss C, Knispel HH (2006) Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective and subjective analysis. *Neurourol Urodyn* 25:110-115
 96. Schultz-Lampel D, Schönberger B (2004) Urodynamik bei Blasenfunktionsstörungen des Kindes. In: Palmtag H, Goebel M, Heidler H (eds) *Urodynamik.*, 1.Auflage edn. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 189–206
 97. Schurch B (2000) [Neurogenic voiding disorders. Current status of diagnosis and therapy]. *Schweiz Med Wochenschr* 130:1618-1626
 98. Seif C, Jünemann KP (2007) Neuroanatomie (Steuerung und Innervation) In: K.Miller, D.Jocham (eds) *Praxis der Urologie Band 1*, pp 182-184
 99. Seif C, Boy S, Wefer B, Dmochowski R, Braun PM, Jünemann KP (2008) Botulinumtoxin in der Therapie der überaktiven Blase – ein Überblick. *Der Urologe A* 47:46-53
 100. Sidi AA, Dykstra DD, Gonzalez R (1986) The value of urodynamic testing in the management of neonates with myelodysplasia: a prospective study. *J Urol* 135:90-93
 101. Sigel A (2001) *Kinderurologie*. Ringert, R.-H.
 102. Sigel A, Ringert R-H (2001) *Kinderurologie*. Springer Verlag, Berlin
 103. Sillen U, Hansson E, Hermansson G, Hjalmas K, Jacobsson B, Jodal U (1996) Development of the urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. *Br J Urol* 78:596-601
 104. Stein R, Fisch M, Stockle M, Demirkesen O, Hohenfellner R (1996) Colonic conduit in children: protection of the upper urinary tract 16 years later? *J Urol* 156:1146-1150
 105. Stein R, Beetz R, Thuroff JW (2004) [Children and youths with neurogenic disturbances of bladder function. Bladder augmentation, substitution and the diversion of urine]. *Urologe A* 43:414-420
 106. Stein R, Schröder A, Beetz R, Ermer A, Filipas D, Fisch M, Goepel M, Korner I, Schonberger B, Sparwasser C, Stohrer M, Thuroff JW (2007) [Urological problems in patients with meningomyelocele. Diagnostic studies and management]. *Urologe A* 46:1620-1642

107. Stöhrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millard R, Rossier A, Wyndaele JJ (1999) The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee. *Neurourol Urodyn* 18:139-158
108. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, Pannek J, Radziszewski P, Wyndaele JJ (2009) EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 56:81-88
109. Stöhrer M (2010) Neurogene Blasenfunktionsstörungen. In: Schmelz U, Sparwasser C, Weidner W (eds) *Facharztwissen Urologie*. Springer Verlag, Berlin, pp 641 - 668
110. Stredele RJ, Dietz HG, Stehr M (2011) Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children: Comparison of different bulking agents. *J Pediatr Urol*
111. Thorup J, Biering-Sorensen F, Cortes D (2011) Urological outcome after myelomeningocele: 20 years of follow-up. *BJU Int* 107:994-999
112. Tönz O (1999) Folsäureprophylaxe Nicht nur zur Verhütung von Neuralrohrdefekten. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 147:320-326
113. Torre M, Buffa P, Jasonni V, Cama A (2008) Long-term urologic outcome in patients with caudal regression syndrome, compared with meningomyelocele and spinal cord lipoma. *J Pediatr Surg* 43:530-533
114. Ural Z, Ulman I, Avanoğlu A (2008) Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol* 179:1564-1567
115. van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, Blom HJ (2001) Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med (Maywood)* 226:243-270
116. van Gool JD, Dik P, de Jong TP (2001) Bladder-sphincter dysfunction in myelomeningocele. *Eur J Pediatr* 160:414-420
117. Wefer B, Braun PM (2007) *Praxis in der Urologie in 2 Bänden, Band 2, 3.überarbeitete und erweiterte Auflage* edn. Thieme Verlag, Stuttgart
118. Weiss R, Duckett J, Spitzer A (1992) Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). The International Reflux Study in Children. *J Urol* 148:1667-1673
119. Zerhau P, Husar M (2010) [Neurogenic bladder therapy in patients with spinal dysraphism. Actual strategy]. *Rozhl Chir* 89:306-309

VII. Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotika
AC	Anticholinergika
ADH	Antidiuretisches Hormon
AUG	Ausscheidungsurographie
CIC	Clean Intermittent Catheterization
CRS	Caudales Regressionssyndrom
D	Detrusor
DMSA	Dimercaptosuccinylsäure
DSD	Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie
EMG	Elektromyographie
HWI	Harnwegsinfektion
ICS	International Continence Society
KAP	Kapazität
LPP	Leak Point Pressure
M	Musculus
MAG-III	99mTechnetium-Mercaptoacetyltriglycerin
MCU	Miktionscysturothrogramm
MMC	Myelomeningocele
NBFS	Neurogene Blasenfunktionsstörung
NF	Nierenfunktion
NS	Nervensystem
NW	Nebenwirkung
OP	Operation
PMZ	Pontines Miktionszentrum
REZ	Rezidivierend
SCIN	Subureterale Kollageninjektion
SUPRAPUB	Suprapubisch
TC	Tethered-Cord
U	Sphinkter
UAST	Ureterabgangsstenose
VUR	Vesicoureterorener Reflux

CMM

ZNS

Cystomanometrie

Zentrales Nervensystem

VIII. Abbildungsverzeichnis

Abb.1.1: Zentrale und periphere Innervation des unteren Harntrakts.

Abb.1.2: Schematische Darstellung der Miktionsreifung anhand eines Uroflow mit EMG.

Abb.1.3: Neurologische Klassifikation nach Bors und Comarr.

Abb.1.4: ICS-modifizierte pathophysiologische Klassifikation von Blasen- und Sphinkterfunktionsstörungen nach Thüroff.

Abb.1.5: Typen der Detrusor- und Sphinkterdysfunktion.

Abb.1.6: MCU eines 4-jährigen Mädchens mit MMC.

Abb.1.7: Schematische Darstellung einer Meningocele und Myelomeningocele.

Abb.1.8a) und b): Zwei Neugeborene mit Myelomeningocele.

Abb.1.9: Schematische Zeichnungen: a) Spina bifida occulta (nach Netter), b) Lipomyelomeningocele (nach Schönberger).

Abb.2.1: Urodynamischer Messplatz der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals.

Abb.2.2: Messkatheter für die cystomanometrische Untersuchung.

Abb.2.2: Druck- Fluss-Analyse mit dem Medtronic Duet ® Logic Messsystem.

Abb.3.1: Zu Grunde liegende Grunderkrankungen aller Patienten mit NBFS.

Abb.3.2: Altersverteilung des Gesamtkollektivs (n= 167) zum Untersuchungszeitpunkt.

Abb.3.3: Miktionsverhalten während der CMM aller Patienten mit NBFS (n=167).

Abb.3.4: Blasentypen nach klinisch- urodynamischer Klassifikation aller Patienten mit NBFS (n=167).

Abb.3.5: Geschlechtsverteilung der Patienten mit MMC (n=100).

Abb.3.6: Altersverteilung in der Gruppe der MMC Patienten (n=100) zum Zeitpunkt der ersten Cystomanometrie.

Abb.3.7: Altersverteilung in der Gruppe der MMC Patienten (n=100) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (2.CMM).

Abb.3.8: Lokalisation und Einteilung der dysraphischen Störung in der Gruppe der MMC Patienten (n=100).

Abb.3.9: Art, Anzahl und Verlauf der Begleitdiagnosen sowie assoziierten Fehlbildungen während der 1. und 2. Cystomanometrie in der Gruppe der MMC Patienten (n = 100).

Abb.3.10: Entwicklung der Detrusorhyperreflexivität in Bezug auf den oberen Harntrakt.

Abb.3.11: Entwicklung des unterschiedlichen Blasendehnungsverhaltens (Compliance) in Bezug auf den oberen Harntrakt.

Abb.3.12: Entwicklung der Blasenkapazität in Bezug auf den oberen Harntrakt.

Abb.3.13: Vergleich der Entwicklung des Leak-Point-Pressure (LPP) in der Gruppe der MMC Patienten zum Zeitpunkt der 1. und 2. CMM.

Abb.3.14: Korrelation des LPP in der Gruppe der MMC Patienten in Bezug auf die Pathologien des oberen Harntrakts.

Abb.3.15: Vergleich des Miktionsverhaltens in der Gruppe der MMC Patienten zwischen den beiden Cystomanometrien.

Abb.3.16: Klinische Einteilung der Blasentypen aller MMC Patienten (n=100).

Abb.3.17: Modifizierter Hostility Score von 0–10 in der Gruppe der MMC Patienten.

Abb.3.18: Vergleich von Art und Anzahl der erfolgten Operationen in der Gruppe der MMC Patienten.

Abb.3.19: Anzahl der Komplikationen in der Gruppe der MMC Patienten.

IX. Tabellenverzeichnis

Tab.1.1: Blasenstörungsmuster mit daraus entstehendem Inkontinenztyp und Risiken für die Nierenfunktion ohne Therapie.

Tab.1.2: Typen der Detrusor- und Sphinkterdysfunktion sowie primäre bzw. sekundäre Therapieziele.

Tab.1.3: Modifizierter Hostility Score.

Tab.1.4: Häufigkeit der Lokalisation der Neuralrohrdefekte.

Tab.3.1: Urologische Begleiterkrankungen der Patienten mit NBFS (n=167).

Tab.3.2: Bis zum Untersuchungszeitpunkt erfolgte urologische Operationen der Gesamtgruppe (n= 167).

Tab.3.3: Verteilung der funktionellen Blasenkapazität und Compliance der Gesamtgruppe (n=167).

Tab.3.4: Einteilung der Restharmengen in der Gesamtgruppe (n=167).

Tab.3.5: Verteilung der Risikofaktoren für den oberen Harntrakt in der Gesamtpopulation (n=167).

Tab.3.6: Korrelation des Blasenverhaltens in Bezug auf den oberen Harntrakt zum Zeitpunkt der 1.CMM in der Gruppe der MMC Patienten.

Tab.3.7: Korrelation des Blasenverhaltens in Bezug auf den oberen Harntrakt zum Zeitpunkt der 2.CMM in der Gruppe der MMC Patienten.

Tab.3.8: Verteilung der Blasenkapazität in Korrelation zu Nierenfunktion und vesikoureterorenalem Reflux (VUR) zum Zeitpunkt der 1.CMM in der Gruppe der MMC Patienten.

Tab.3.9: Verteilung der Blasenkapazitäten in Korrelation zu Nierenfunktion und vesikoureterorenalem Reflux (VUR) zum Zeitpunkt der 2.CMM in der Gruppe der MMC Patienten (n=100).

Tab.3.10: Korrelation des LPP in der Gruppe der MMC Patienten (n=100) mit Pathologien des oberen Harntrakts zum Zeitpunkt der 1.CMM.

Tab.3.11: Korrelation des LPP in der Gruppe der MMC Patienten (n=100) mit Pathologien des oberen Harntrakts zum Zeitpunkt der 2.CMM.

Tab.3.12: Vergleich und Entwicklung von Sensibilität und autonomer Detrusorkontraktionen in der Gruppe der MMC Patienten (n=100).

Tab.3.13: Verlauf des intermittierenden Katheterismus und der anticholinergen Therapie zum Zeitpunkt der 1.und 2. CMM in der Gruppe der Patienten mit MMC.

Tab.3.14: Entwicklung der Kontinenzrate und der konservativen Therapien in der Gruppe der MMC Patienten in der telefonischen Befragung (n=83) (Stand Januar 2010).

X. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen meinen Dank aussprechen, die mich während der Verfassung meiner Dissertation unterstützten und die Erstellung der Arbeit verwirklichten.

Herrn Prof. Dr. D. von Schweinitz, Direktor der Kinderchirurgischen Klinik des von Haunerschen Kinderspitals, danke ich für die Ermöglichung der Durchführung dieser Studie.

Ferner bedanke ich mich äußerst herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H.-G. Dietz, Leitender Oberarzt der Kinderurologischen Abteilung, für die freundliche Überlassung des Themas und die fortwährende Hilfe, die ich in Anspruch nehmen durfte.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Frau Dr. M. Heinrich, die mich während der gesamten Zeit mit ihrem hohen Engagement und Fachwissen kontinuierlich betreut, unterstützt und gefördert hat und die jederzeit für Fragen zur Verfügung stand.

Allen Patienten und Eltern dieser Studie danke ich für ihre Zeit und Mitarbeit wodurch ein Gelingen der Arbeit ermöglicht wurde.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und Großeltern, die mir das Studium ermöglicht haben, stets unterstützend an meiner Seite standen und fortwährend an mich geglaubt haben.